

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU KALA-AZAR AUTOCHTONE
par de nouveaux composés stibiés et non stibiés

Travail du Service de Clinique Médicale Infantile
Professeur GIRAUD

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 17 Juin 1942

PAR

Pierre REVOL

Né le 6 Janvier 1914, à Marseille

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs :

GIRAUD, *Président*
POINSO
RECORDIER
PIERI

} *Assesseurs*

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19

1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU KALA-AZAR AUTOCHTONE
par de nouveaux composés stibiés et non stibiés

Travail du Service de Clinique Médicale Infantile
Professeur GIRAUD

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU KALA-AZAR AUTOCHTONE
par de nouveaux composés stibiés et non stibiés

Travail du Service de Clinique Médicale Infantile
Professeur GIRAUD

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 17 Juin 1942

PAR

Pierre REVOL

Né le 6 Janvier 1914, à Marseille

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs :

GIRAUD, *Président*
POINSO
RECORDIER
PIERI

Assesseurs

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19^e, Cours du Vieux-Port, 19^e

1942



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL GIRAUD

Professeur de clinique médicale infantile

Médecin des Hôpitaux

Membre du Conseil supérieur de l'Ordre des médecins

*Qui nous a inspiré ce sujet de thèse.
Il a eu la bienveillance de nous permettre de puiser largement dans la richesse de sa documentation et l'étendue de son expérience.*

Etant son interne nous avons pu apprécier la clarté et la concision de ses vues, et c'est chaque jour davantage que nous éprouvons la solidité de son enseignement.

Qu'il veuille bien voir dans ce modeste travail l'hommage reconnaissant de l'un de ses nombreux élèves.

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT POINSO

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être de ses élèves. Son enseignement coloré, d'une richesse constamment renouvelée restera toujours vivant en nous-même.

Nous le remercions pour sa continue bienveillance à notre égard, dont il nous donne aujourd'hui une nouvelle preuve.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN PIERI

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son interne. Notre passage dans son service nous a été particulièrement agréable et fructueux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE RECORDIER

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX PIERI

MONSIEUR LE DOCTEUR GAMEL

MONSIEUR LE DOCTEUR CARREGA

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAYAN — *in memoriam*

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'externe.*

MONSIEUR LE DOCTEUR PETIT

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAL

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL

MONSIEUR LE DOCTEUR CASABIANCA

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR POINSO

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN PIERI

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAYSSIÈRE

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'interne.*

A CEUX QUI NOUS ONT PRÉPARÉ AUX CONCOURS

MONSIEUR LE DOCTEUR GRANJON

Chef de Clinique Chirurgicale

Ancien Interne des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PRALIAUD

Ancien Interne des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR HO-TA-KHANH

Ancien Interne des Hôpitaux

Ex-Chef de Clinique Médicale Infantile

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

INTRODUCTION

Le Kala-Azar, que l'on appelle encore Leishmaniose viscérale, par opposition aux Leishmanioses cutanées, est une infection parasitaire dont l'agent pathogène est une variété de *Leishmania* : *Leishmania Donovanii*.

Cette affection, décrite et traitée depuis longtemps par les auteurs hindous, s'est répandue depuis une quarantaine d'années dans le bassin méditerranéen. Après avoir gagné, il y a de cela vingt ans, nos côtes provençales, cette Leishmaniose Méditerranéenne n'a pas tardé à s'étendre à l'intérieur de notre pays. La maladie fut bientôt signalée à Montpellier, à Paris même, et dans les Vosges. Ces dernières observations, toutefois, semblent concerner des cas d'importation. Aussi, peut-on dire que son terrain de choix demeure toujours le Sud-Est de la France, en l'espèce les régions niçoise et marseillaise.

Dans nos régions, le Kala-Azar revêt des caractères bien particuliers, que l'on oppose classiquement à ceux du Kala-Azar hindou.

On admet que le virus hindou, dont les manifestations viscérales paraissent identiques aux nôtres, est susceptible de déterminer des manifestations cutanées plus fréquemment que le virus méditerranéen. Par ailleurs, aux Indes, le Kala-Azar serait une Leishmaniose surtout humaine et se verrait aussi souvent à l'âge adulte que dans le jeune âge.

A ces caractères, on oppose ceux du Kala-Azar méditerranéen : chez nous, *Leishmania Donovanii* détermine une Leishmaniose strictement viscérale, mises à part certaines manifestations cutanées vraiment discrètes que l'on peut relever chez l'adulte. Par ailleurs la Leishmaniose méditerranéenne, loin d'atteindre d'une façon prédominante l'espèce humaine, est excessivement fréquente

dans l'espèce canine. Enfin il faut souligner que, parmi les cas humains, les cas infantiles sont de beaucoup les plus nombreux. Aussi, sous nos climats, désigne-t-on souvent cette affection sous le nom de Kala-Azar infantile. A l'heure actuelle la majorité des auteurs sont unicistes et l'on admet que, Leishmaniose hindoue, Leishmaniose méditerranéenne, ne sont que des aspects distincts mais comparables d'une même maladie.

La fréquence de la Leishmaniose canine dans nos régions est un fait particulièrement remarquable au point de vue épidémiologique. Du fait de sa domesticité, cet animal représente un réservoir de virus non négligeable. Chez le chien, à l'inverse de chez l'homme, les lésions cutanées sont prédominantes. Mais le contagement du chien à l'homme ne paraît pas se faire de façon directe. Ici, intervient un hôte intermédiaire. Cet agent de transmission, pour les uns, serait le phlébotome ; pour les autres ce rôle serait dévolu au poux du chien (Joyeux), ou aux tiques (Giraud). Dans la région marseillaise, où les chiens sont très souvent infestés par ces acariens si répandus dans les jardins, cette interprétation, corroborée par des faits cliniques et expérimentaux, paraît devoir être retenue.

Autrefois, le pronostic de cette affection était redoutable. Aussi l'avènement de l'antimoine fut une révolution. Les premiers venus au monde furent les composés minéraux, utilisés par Di Cristina et Caronia. Vint ensuite avec Brahmachari l'ère des composés organiques. Parmi tous ces produits, certains sont actuellement tombés dans l'oubli. Nous éviterons au cours de cette étude d'encombrer notre exposé de ces spécialités, dont beaucoup ne sont plus fabriquées. Aussi nous attacherons-nous surtout à décrire les composés les plus couramment utilisés. Parmi ceux-ci, il en est un qui rallie tous les suffrages ; nous déplorons que les circonstances actuelles nous privent de son usage.

En l'absence de produits ayant fait leurs preuves, notre maître M. le professeur Giraud fut amené à essayer de nouveaux produits. Ces essais, couronnés d'ailleurs de succès, constituent la partie inédite de ce travail.

Le premier de ces composés avait été, jusqu'alors, réservé à l'usage vétérinaire. C'est à notre maître, que revient le mérite d'avoir adapté ce produit à l'usage humain et, ce qui était plus délicat, à l'usage infantile. Dans ses mains, il fut par la suite

adopté par d'autres, ce composé stibié paraît avoir donné des résultats sensiblement voisins de ceux déjà obtenus avec les composés naguère utilisés.

Le second de ces produits est un nouveau venu en thérapeutique. Récemment découvert, quelques essais avaient été faits dans les Trypanosomiasés, mais jamais dans le kala-azar. Les résultats obtenus sont nettement encourageants : deux guérisons survenues en un temps record ; plusieurs améliorations rapides chez les autres malades actuellement suivis. Cette spécialité, qui prendra certainement un jour prochain une place importante dans l'arsenal anti-leishmanien, a l'avantage énorme de ne pas être un composé antimonié. Produit ne nécessitant pas la voie veineuse, dénuée de toxicité, la *Diamidine* ne détermine pas d'accidents d'intolérance, est très facilement maniable. Souhaitons que ce corps, riche de promesses, soit riche de résultats.

L'intérêt de ce travail est donc double :

D'une part, nous ajoutons à la somme des faits cliniques déjà publiés le poids non négligeable de 69 observations nouvelles, dues à l'obligeance de M. le professeur Giraud.

D'autre part, nous apportons, parmi celles-ci, des résultats plus que favorables concernant deux nouvelles médications dont la dernière paraît être appelée à un grand avenir.

VOICI LE PLAN QUE L'ON VA SUIVRE :

1) Rappel clinique et diagnostique.

2) Revue générale des méthodes de traitement utilisées :

Rappel sommaire de quelques notions prophylactiques.

Les méthodes curatrices :

Les produits stibiés.

Les produits non stibiés : la *Diamidine*.

Les méthodes adjuvantes :

D'ordre médical.

D'ordre chirurgical (splénectomie).

3) Evolution du kala-azar traité : les effets du traitement :

Evolution habituelle.

Les incidents du traitement.

Les causes d'échec.

4) Conduite générale du traitement :

Conduite d'une cure normale.

Conduite d'une cure d'un cas compliqué.

5) Expérimentation thérapeutique.

Observations résumées.

Tableau synoptique.

Etude statistique.

6) Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE

Nous nous bornerons à rappeler ici les caractéristiques essentielles de la Leishmaniose viscérale.

LES SIGNES CLINIQUES :

Le kala-azar est une affection qui évolue fréquemment, surtout chez l'adulte, d'une façon insidieuse. Aussi s'écoule-t-il souvent, avant que le malade ne vienne consulter, **une période de latence** quelquefois très longue. (Jusqu'à un an, un an et demi, dans certaines de nos observations). Cette période ne se manifeste que par des troubles de l'état général : amaigrissement, asthénie, un peu de température quelquefois ; mais celle-ci est assez rarement prise à cette époque. Assez souvent, on relève des troubles digestifs variés, parmi lesquels l'anorexie tient une place prédominante.

A la période d'état : CES SIGNES se sont nettement accentués. *L'amaigrissement* est très important et se chiffre par plusieurs kilogs ; *l'asthénie* est extrême ; *l'anorexie* est absolue. Ici prennent place de nouveaux symptômes de valeur : *l'anémie* est le premier symptôme apparent ; elle est intense, progressive, donnant une teinte blafarde « de porcelaine ». Associée à cette pâleur on peut relever, quelquefois chez l'adulte, exceptionnellement chez l'enfant, une *pigmentation* « jus de réglisse » prédominant au niveau des régions découvertes (à la face : autour des yeux et du nez). Le deuxième symptôme marquant de cette période est la *fièvre* : fièvre pouvant revêtir tous les types, ondulante, pseudo-palustre, rémittente. Son caractère essentiel est d'être irrégulière, anarchique ; les accès sont en général pluri-quotidiens et ne se reproduisent pas aux mêmes heures.

A L'EXAMEN on note toujours une **hépatosplénomégalie** avec des **adénopathies** plus ou moins importantes.

La *splénomégalie* est le signe capital. La rate est toujours énorme ; il s'agit toujours, en pareil cas, d'une rate palpable. Elle descend, habituellement jusqu'à l'ombilic, assez couramment jusque dans les fosses iliaques. Classiquement, elle est en équerre avec une surface lisse régulière et un bord antérieur caractéristique. Elle est absolument indolore, mobile avec les mouvements respiratoires. Ce n'est que tardivement que l'on peut relever des manifestations douloureuses, avec une dureté et une immobilité de cet organe dues à la péri-splénite. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on percevra, comme dans une de nos observations, une crépitation neigeuse liée à l'inflammation du péritoine splénique (Observation n° 165).

L'*hépatomégalie*, exception faite de la forme hépatique du kala-azar décrite par Poinso, est modérée. Le foie déborde habituellement de 2 à 3 travers de doigt ; il est lisse, régulier, indolore.

Assez rarement ce syndrome s'accompagne d'ascite. Elle n'est d'ailleurs très souvent que l'une des manifestations de l'anasarque.

Les *adénopathies* sont en général discrètes et revêtent l'aspect de la « poly-micro-adénopathie ».

A CE TABLEAU PEUVENT S'ASSOCIER :

Des *œdèmes*, parfois importants (Obs. 194). Et l'on doit se demander s'ils ne sont pas dus à une diminution de la pression osmotique du sérum en rapport avec l'inversion du rapport sérine-globuline.

Une *toux* « sine materia », ou accompagnée de râles de bronchite ou de congestion. Il est souvent difficile de dire si ces signes pulmonaires sont le fait du traitement stibié ou de la Leishmaniose. Nous les avons observés en dehors de tout traitement stibié (malades non traités, ou soumis à la Diamidine : Obs. 196). Aussi, il nous semble, que l'on doit les interpréter, non comme une complication, mais comme l'un des symptômes de la maladie. Peut-être relèvent-ils de la fixation des leishmania sur le système réticulo-endothélial pulmonaire ? Ce qui reste à prouver. En tout cas, ces manifestations sont, d'une façon indéniable, plus fréquentes à gauche qu'à droite, sans doute à cause du voisinage de la rate (Giraud).

Des *signes digestifs* : un état nauséux habituel, de la diarrhée.

Un *syndrome hémorragique* plus ou moins net.

LES SIGNES DE LABORATOIRE

I) Les signes hématologiques sont caractéristiques

L'anémie est variable, souvent extrême, pouvant dans certains cas revêtir le type Biermerien. Le chiffre globulaire descend alors jusqu'à 1 à 2 millions, avec passage dans le sang d'éléments jeunes, anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie. Mais habituellement, l'anémie est hypoplastique.

La leucopénie peut atteindre également des chiffres excessivement bas : 2 à 3 mille.

La granulopénie est très marquée : le taux des polynucléaires est voisin de 30 à 40. Par contre, celui des monocytes est très élevé : « la mononucléose est le véritable stigmathe sanguin du kala-azar » (Giraud).

II) Les signes sérologiques

A) LE SYNDROME PROTIDIQUE.

Le dosage des albumines du sérum montre habituellement une augmentation de la globuline — surtout l'euglobuline — avec un taux de sérine normal ou diminué ; ce qui détermine une inversion du rapport sérine-globuline. Cette inversion est à peu près constante. La plupart des réactions sérologiques, d'ailleurs, sont basées sur ces variations quantitatives de la fraction protidique du sérum sanguin.

Les globulines du sérum, et tout particulièrement l'euglobuline qui précipite dans l'eau distillée, sont maintenues en solution par :

- Un facteur peptisant, en l'espèce NaCl et les sels minéraux ;
- Un facteur de protection, en l'espèce la sérine (albumine stable) et le complexe protides-lipides ;
- Un facteur tensio-actif, abaisseur de la tension superficielle, en l'espèce les lipides et les lipoides (cholestérine).

Dans le kala-azar, ces facteurs sont perturbés, tout spécialement le facteur de protection. Toutes les réactions — dites de floculation — mettent en évidence ces perturbations.

B) LES RÉACTIONS DE FLOCCULATION LES PLUS COURAMMENT UTILISÉES SONT :

— La formol-leuco-gel-réaction : caractérisée par une gélifi-

cation massive du sérum, à laquelle s'associe une opacification laiteuse caractéristique, lorsqu'on ajoute à 1 cc de sérum 1 goutte d'une solution de formol à 40 %. On apprécie quantitativement la réaction d'après le moment d'apparition de ces phénomènes.

— *La réaction au peptonate de fer* de Auricchio et Chieffi, modifiée par René Bernard : caractérisée par la formation d'un précipité, lorsqu'on ajoute à 2/10^e de cc de sérum 1 cc d'une solution de peptonate de fer Robin. Après un séjour à l'étuve on lit les résultats, de 10' en 10', jusqu'à la 40^{me} minute qui suit le mélange. On apprécie quantitativement la réaction d'après le degré de floculation obtenu dans le délai le plus court.

— *La réaction de Takata-ara* : caractérisée par la formation d'un précipité lorsqu'on met en présence une dilution de sérum à des taux décroissants et un réactif à base de bichlorure de mercure. On lit les résultats une demi-heure et 12 heures après la mise en contact. On apprécie quantitativement la réaction d'après le degré de précipitation, le taux de dilution et le temps nécessaire.

— Nous citerons seulement les réactions de Chopra à l'uréastibamine, de Camionopetros au sulfarsénol, de Nattan-Larrier ou lactogélification, les globulins-tests de Brahmachari et la photométo-floculation à l'uréastibamine de D'CElsnitz.

III) Les signes parasitologiques

L'hémoculture sur milieu N N N ne paraît pas avoir donné, en France, de résultats intéressants.

A l'heure actuelle, on utilise surtout :

La ponction de moelle osseuse, pratiquée chez l'enfant au niveau du tibia, chez l'adulte au niveau du manubrium sternal. Il est préférable de faire une petite anesthésie locale à la novocaïne. Le produit de ponction est rapidement étalé sur lame et coloré par le procédé de Giemsa et il est rare de voir négative, chez un sujet infesté, une ponction de moelle faite selon une technique rigoureuse. Aussi, cette méthode recueille actuellement de nombreux suffrages.

La ponction de rate, sans doute, donne plus de certitude. Il faut y recourir lorsque la ponction de moelle, répétée à plusieurs reprises, ne peut trancher le diagnostic. Mais il ne faut pas oublier que sa pratique est plus délicate et non dépourvue de danger.

La ponction ganglionnaire est très intéressante. Sa technique est des plus simples. Elle s'est révélée d'une innocuité absolue. Elle a donc l'avantage énorme de pouvoir être réalisée au cabinet même du praticien. Malheureusement, elle peut se montrer négative dans des cas de leishmaniose confirmée.

TELS SONT LES SIGNES QUI PERMETTENT DE POSER LE DIAGNOSTIC DE KALA-AZAR.

Ce diagnostic doit être étayé par une *enquête épidémiologique serrée*. On recherchera ainsi la possibilité de contagé avec un chien atteint de dermatose et porteur de tiques.

Il faut également, par l'interrogatoire, rechercher soigneusement les symptômes de début afin d'apprécier *l'ancienneté du cas*. Car, l'expérience le prouve, les cas anciens sont toujours les plus résistants au traitement.

L'examen clinique des malades doit être complet. Il faut faire *le bilan des lésions*, car les complications, tout particulièrement pulmonaires et vasculo-sanguines (syndromes hémorragiques), ne sont pas exceptionnelles et aggravent sérieusement le pronostic de cette affection.

Il faut ensuite explorer soigneusement *le terrain*. La conduite du traitement est excessivement délicate chez les hypotrophiques, les rachitiques, les hérédosyphilitiques et il ne faut pas négliger de faire, parallèlement au traitement stibié, un traitement de fond.

Il est enfin indispensable d'explorer *le fonctionnement rénal* par l'examen des urines et les épreuves classiques d'élimination.

Lorsque le rein est déficient, surtout lorsque l'on a à faire à un rein antérieurement lésé, on doit instituer un traitement prudent et se méfier de l'intoxication stibiée par accumulation d'antimoine dans l'organisme. L'état des émonctoires est donc l'un des principaux facteurs à connaître pour régler la posologie des composés stibiés.

QUELLE EST DONC L'ÉVOLUTION DU KALA-AZAR NON TRAITÉ ?

On peut dire qu'elle est **toujours mortelle**.

Sans doute, l'éventualité *d'une guérison spontanée* n'est pas impossible. On en connaît des cas indubitables ; mais il faut ajouter qu'ils sont exceptionnels et ne se voient que dans les formes frustes de la maladie.

L'évolution habituelle se fait vers la *cachexie progressive* et la mort. Celle-ci survient, soit dans le marasme (anasarque, comme dans l'observation 194), soit du fait d'une complication intercurrente, au premier rang desquelles il faut placer les bronchopneumonies, les troubles digestifs, le noma et les hémorragies. On ne saurait trop insister sur l'importance des complications pulmonaires et hémorragiques.

La mort subite s'observe assez fréquemment, quelquefois même au début de la maladie, alors que rien ne faisait prévoir une issue aussi rapide. Brusquement, voire même après une amélioration passagère, la température s'élève brusquement à 40° (Observation 193) ; la dyspnée est extrême et s'accompagne d'une toux coqueluchoïde ; et cependant, les signes d'auscultation sont excessivement discrets ; les extrémités sont froides et cyanosées. L'exitus survient habituellement dans les 24 heures. On évoque pour expliquer ces accidents une origine bulbaire.

On doit opposer, à la fin de ce chapitre, l'évolution bien spéciale du kala-azar de l'enfant à celle du kala-azar de l'adulte.

Le kala-azar de l'adulte a une évolution chronique ; aussi les cas vus tardivement guérissent souvent aussi bien que les cas récents. Seule l'éventualité d'un processus cirrhotique, développé au niveau du foie — fait bien spécial à l'adulte — est susceptible de compromettre sérieusement la guérison.

Le kala-azar de l'enfant, par contre, a une évolution aiguë. Aussi, il est facile de concevoir l'importance d'un diagnostic précoce. Passé un certain délai, l'évolution de cette affection est irréversible. Des œdèmes surviennent ; des complications se greffent ; l'hypotrophie est telle, que la maladie, en dépit de tout traitement, évolue inexorablement vers la mort en hyperthermie. Enfin, la zone maniable thérapeutique étant plus restreinte chez l'enfant, le traitement est d'application plus délicate. Les statistiques prouvent, d'ailleurs, la gravité bien spéciale du kala-azar infantile. D'après nos observations, le pourcentage de léthalité est de :

29 %		au-dessous de 2 ans et demi
4 %		au-dessous de 10 ans
0 %		au-dessus de 10 ans

CHAPITRE II

L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

PROPHYLAXIE

La contagion ne se faisant pas d'homme à homme, il est inutile d'isoler les sujets atteints de leishmaniose. La prophylaxie ne vise donc que les réservoirs de virus et les hôtes intermédiaires servant d'agents de transmission.

Vis-à-vis des hôtes intermédiaires : il faut entreprendre une lutte soigneuse contre les phlébotomes et les tiques. On évitera les piqûres des uns en se munissant de moustiquaire et l'on détruira leurs larves ; on débarrassera les chiens de leurs tiques en les brossant avec une solution enduite de pétrole.

Vis-à-vis des réservoirs de virus : il faut répandre dans le public la notion de l'origine canine possible de la maladie et des dangers de cohabitation trop étroite avec ces animaux domestiques, surtout lorsqu'il s'agit de jeunes enfants. Il faut, en outre, dépister la leishmaniose canine — chose assez souvent difficile — car il est des cas où les chiens atteints ne présentent, non seulement aucune lésion cutanée, mais encore aucun signe de la maladie et où seul le laboratoire, par les épreuves sérologiques et parasitologiques, permet de faire le diagnostic. Tout animal, qui se révélera atteint de kala-azar sera immédiatement évincé du milieu familial pour être traité ou abattu. On fera enfin une chasse rigoureuse aux chiens errants qui seront internés en fourrière.

LE TRAITEMENT CURATIF LES METHODES CURATRICES

Il y a quelques années, on ne disposait pas de moyens efficaces contre la leishmaniose viscérale. Aussi les guérisons étaient rares et les agents thérapeutiques employés nombreux.

On a successivement utilisé :

La quinine, même à doses massives, n'a jamais apporté d'améliorations.

L'atoxyl, avec Mausan, Nicolle et Makie, aurait déterminé quelques guérisons.

Les arsenicaux auraient donné des résultats plus encourageants. Nous verrons, par la suite, que l'on peut, en dehors du traitement spécifique, les utiliser comme moyens auxiliaires. Les principaux arsenicaux employés sont :

Le novarsénobenzol ;

L'hectine (Nicolle et Laveran) ;

Le cacodylate de soude.

Les sels de bismuth furent essayés sans grands résultats, par Nasso, tout au moins les sels courants. Aux Indes, le tartrate soluble de bismuth et le tartro-bismuthate de potassium et de sodium (Trépol) auraient amené des guérisons.

La vaccinothérapie, avec des cultures de staphylocoques morts ou de leishmania, aurait donné à Rogers de Calcutta, des améliorations temporaires.

L'avènement de la médication stibiée changea du tout au tout le pronostic du kala-azar.

I) LES PRODUITS STIBIES

A) L'antimoine

L'antimoine est un métalloïde de la famille de l'arsenic ; son poids atomique est élevé : 120.

Rarement utilisé seul, on l'emploie surtout sous forme de composé minéral — il est alors trivalent — et beaucoup plus encore sous forme de composé organique — il est alors habituellement pentavalent.

On recherche l'antimoine par différents procédés :

Le plus connu est celui de Marsh. On opère de la même façon que pour caractériser l'arsenic : on obtient avec H^2S , au lieu d'un anneau jaune de As^2S^3 , un anneau orangé de SbS^3 . Cette méthode est surtout utilisée dans les recherches qualitatives. Comme méthode de dosage elle est peu précise ; on ne peut peser, en l'espèce l'anneau formé, que 50 % seulement de l'antimoine analysé.

Le second procédé donne des dosages plus précis. L'antimoine, précipité d'abord par H^2S sous forme de sulfure d'antimoine, est ensuite oxydé par NO^3H pour donner un précipité d'oxyde d'antimoine : Sb^2O^5 qui est pesé.

C'est sous forme d'oxyde d'antimoine trivalent que ce corps se trouve dans l'organisme. *Il est éliminé*, en faible partie dans les fèces, en majeure partie dans les urines, sous forme de combinaison avec les substances organiques. Aussi, pour isoler l'antimoine, tout procédé d'analyse doit commencer par un premier temps obligatoire : la destruction de la matière organique. On emploie habituellement à cet usage le chlore naissant.

Nous verrons, lors de l'étude des composés stibiés, le mode d'élimination de l'antimoine.

Au point de vue toxicologique : l'antimoine, à doses élevées, a une action nette sur le bulbe et tout particulièrement sur les centres du pneumogastrique, qui se manifeste par des troubles des rythmes circulatoire et respiratoire. La régulation thermique est également perturbée. Le foie, les reins sont aussi très sensibles à son action. Au point de vue sanguin, on peut noter de l'hypoglobulie et de la leucopénie avec lymphocytose.

L'antimoine métallique, à l'état colloïdal, a été essayé par Plinner, Bateman et Brahmachari. Ces auteurs pratiquaient une injection quotidienne intra-veineuse aux doses de 1 et 2 milligrammes. Cette méthode, qui leur aurait donné des résultats intéressants, a divers inconvénients : les accidents immédiats de stibio-intolérance sont fréquents ; de plus, ces solutions colloïdales sont peu stables et s'oxydent rapidement. Aussi, les a-t-on abandonnées depuis l'avènement de l'uréastibamine.

B) Les composés stibiés

Manson fut le premier à préconiser l'antimoine. En 1913, Vianna et Machado utilisent l'émétique de potasse dans le traite-

ment des leishmanioses cutanées. En 1915, Di Cristina et Caronia, élèves du Professeur Jemma, l'appliquent au kala-azar. Ils furent suivis par Rogers, Hume, Makie, Castellani et Brahmachari. Napier essaye ensuite, aux Indes, le néostibosane. Khalil lance la fouadine. Brahmachari met au point l'uréastibamine, qui devait assurer le triomphe de l'antimoine. Enfin, tout récemment, Giraud devait appliquer à l'usage humain le pentastib, jusqu'alors produit vétérinaire.

VOIE D'ADMINISTRATION.

La voie buccale (Castellani) ;

La voie rectale ;

La voie cutanée (Rogers) — sont inefficaces.

Seules, la voie intra-musculaire, la voie intra-veineuse, sont à retenir.

Les injections intra-veineuses seront faites :

De préférence dans les veines du pli du coude, ou dans la veine jugulaire externe, rendue turgescente par les cris de l'enfant. Cette voie a l'inconvénient d'exposer aux hématomes et de ce fait aux escarres.

La veine saphène externe n'est guère praticable chez l'enfant.

Le sinus longitudinal supérieur, la veine fémorale, qui peuvent être utilisés sans inconvénients pour les transfusions sanguines, sont à déconseiller formellement pour injecter des produits aussi caustiques que les composés stibiés.

Les injections seront pratiquées loin des repas. Il est inutile que le malade soit à jeun.

Etude analytique — Posologie

1°) LES COMPOSÉS MINÉRAUX.

Ici, l'antimoine combiné a une fonction trivalente.

Ils furent les premiers à être utilisés. A l'heure actuelle, ils sont toujours en vogue en Italie. En France, Giraud y recourt en l'absence de produits moins toxiques.

Nous ne citerons que pour mémoire l'**émétique de potassium** ou tartre stibié qui renferme 36,6 % d'antimoine en solution à 1 %. Ce médicament est actuellement abandonné. Il n'est utilisable que

par voie veineuse, les solutions glycérinées proposées pour la voie musculaire par Castellani étant à déconseiller formellement. Il est, de plus, très difficile à manier.

Le seul composé minéral, actuellement utilisé en France, est l'**émétique de sodium** ou tartrate double d'antimoine et de sodium. On le trouve dans le commerce sous le nom spécialisé de *Stibyal* (Maison Specia). Ce corps renferme 37,9 % d'antimoine. Il a sur le tartre stibié l'avantage d'être moins toxique et plus maniable. Ses solutions sont plus stables et contiennent moins d'impuretés.

Mode de présentation : se trouve en ampoules de 2 cc à des taux de 2, 3 et 6 %.

Voie d'administration : intra-veineuse exclusivement. Les injections intra-musculaires doivent être rejetées. Elles sont intolérables en raison de la douleur qu'elles provoquent et de la fréquence de vastes abcès de la fesse consécutifs à leur emploi. L'injection doit être strictement intra-veineuse et doit être poussée lentement — conditions indispensables en raison de la causticité et de la toxicité du produit — mais malheureusement difficiles à réaliser chez les **tout-petits**.

Posologie : Au-dessous de 3 ans, débiter par 2 cgrs pour atteindre progressivement 3, 4 et 5 cgrs.

De 3 à 10 ans : débiter par 2 cgrs pour atteindre rapidement 4, 6 et 7 cgrs.

Au-dessus de 10 ans : débiter par 2 cgrs pour atteindre très rapidement 4, 6, 8 et 10 cgrs.

Les injections seront répétées tous les 2 ou 3 jours. On les espacera encore davantage chez les sujets débiles ou présentant un rein déficient.

Les séries seront de 10 à 12 injections.

Elles seront espacées de 3 semaines à 1 mois.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale injectée sont variables. Certains guérissent avec 8 ou 10 injections ; chez d'autres on est obligé d'avoir recours à 30, 40 injections. Aussi, la durée du traitement est variable. Nous ne pouvons donner d'indications précises d'après nos observations, les 4 cas, que nous avons traités par le Stibyal, n'ayant pas été soumis exclusivement à ce produit. La maison recommande de ne pas dépasser la dose totale de 1 gr. 80 à 2 gr. chez l'adulte.

En raison de son mode d'emploi exclusivement intra-veineux et de son peu de maniabilité, ce produit n'a plus, aux Indes et en France, qu'un rôle de second plan, bien que son efficacité soit indéniable.

Ce rôle de premier plan revient indiscutablement aujourd'hui aux :

2°) COMPOSÉS ORGANIQUES OU SELS AROMATIQUES.

Ces composés, beaucoup moins toxiques et beaucoup plus maniables que les composés minéraux, les ont rapidement supplantés.

On les classe en : composés trivalents ;
composés pentavalents.

a) *Composés trivalents* :

La **fouadine** ou **néo-antimosane** de Khalil du Caire, est fabriquée par la maison Bayer.

C'est un antimoine³ pyrocatechine-disulfonate de sodium.

Présentation : solution stable en ampoules scellées de 0,5, 1,5, 3,5 et 5 cc.

Voie d'administration : intra-musculaire ; les injections sont absolument indolores.

Posologie : Chez le nourrisson : débiter par 1 cc pour atteindre 1 cc et demi.

Chez l'enfant jusqu'à 10 ans : débiter par 1 cc et demi pour atteindre 2 et 2 cc et demi.

Chez l'enfant au-dessus de 10 ans et chez l'adulte : débiter par 1 cc et demi pour atteindre très rapidement 2, 2cc et demi, 3 cc et demi et 5 cc.

Les injections seront répétées tous les 2 jours.

Les séries seront de 8 à 10 injections.

Elles seront espacées de 3 semaines.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale reçue, la durée du traitement sont très variables. Nous ne pouvons donner d'indications précises d'après nos observations : sur 2 cas où nous avons utilisé ce produit, le premier a été suivi de décès ; le second n'a été traité que partiellement par la fouadine. Le fabricant conseille de ne pas dépasser, chez un adulte de 60 kilogs, la dose totale de 40 à 50 cc.

Ce composé, toxique et difficilement maniable, qui aurait donné d'excellents résultats dans les bilharzioses, ne paraît pas avoir donné dans le kala-azar les résultats attendus.

L'anthiomaline est un stibio-thiomalate de lithium. Ce sel, fabriqué par la maison Spécia, est désigné dans la nomenclature sous l'indicatif : 110 L.

Mode de présentation : se trouve en ampoules de 1 et 2 cc d'une solution à 6 %. Ce produit renferme 16 % d'antimoine (1 cc 3 = 0,06 de 110 L, soit 1 cgr. d'antimoine).

Voie d'administration : est la voie intra-musculaire.

Posologie : chez l'enfant, on peut commencer par une dose de 3 cgrs pour atteindre 6 cgrs et, suivant l'âge, 9 cgrs ; doses qui correspondent à 1/2 cc, 1 cc et 1 cc 1/2.

Chez l'adulte, on peut commencer par 1/2 cc pour atteindre ensuite 1 cc, 1 cc 1/2 et 2 cc, soit 12 cgrs pour les dernières injections.

Les injections se feront tous les deux jours.

Le nombre d'injections par série sera de 15 à 20.

Les séries seront espacées de 3 semaines à 1 mois.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale injectée, la durée du traitement, sont variables. Nous n'avons pas utilisé ce produit. Nous ne pouvons, donc, donner d'indications personnelles, sur son emploi ; les seuls essais, faits sur le chien, n'ont pas été satisfaisants. Ce composé, toutefois, aurait amené des guérisons dans la maladie de Nicolas et Favre, et les rétrécissements du rectum. Il a été, ensuite, appliqué avec succès au traitement de la leishmaniose canine par Faure-Brac, et de la leishmaniose humaine par Nobécourt, Rathery, Piéri et Sardou.

b) *Composés pentavalents.*

Nous ne ferons que citer :

Le stibosane, la stibamine, ancêtres du *néo-stibosane* et de l'*uréastibamine*.

Le stibényl ou para-acétyl-amino-phényl-stibinate de sodium (34 % d'antimoine). Ce produit n'est plus fabriqué.

L'antimonyl-stibényl ou préparation n° 482 de la maison Heyden.

Le néostam ou glucoside azoté du para-amino-phényl-stibinate de sodium.

Le stibional préparation italienne.

Le stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium, préparé par la maison Lumière. Ce produit a été étudié par Jean Piéri et par son élève Lavalette (thèse de Marseille, 1939). C'est un thio-dérivé métallique. Il aurait donné des guérisons dans les bilharzioses urinaires et dans la leishmaniose canine. Nous ne croyons pas qu'il ait été utilisé dans le kala-azar humain.

Le solustibosan ou hexonate de l'antimoine pentavalent ; Expérimenté chez le Hamster par les auteurs hindous et utilisé par eux avec succès chez l'homme, est un composé voisin du néostibosane. Il aurait sur celui-ci l'avantage de s'éliminer plus rapidement et d'être moins toxique. On l'emploie par voie intra-musculaire aux doses quotidiennes de 0 gr. 30 par jour ; série de 10 à 12 injections.

Nous n'avons pas essayé ce produit.

Nous nous attacherons à décrire les composés suivants dont nous avons l'expérience :

Le néostibosane ou para-amino-phényl-stibinate de diéthylamine. Ce sel ou 693 B, fabriqué par la maison Bayer, renferme 42 % d'antimoine ; c'est un sel très stable. Il a été utilisé pour la première fois par Napier.

Présentation : poudre gris jaune dont les solutions peuvent être préparées extemporanément dans l'eau distillée. Le taux peut être variable, de 5 à 25 % ; mais la solution à 25 % est préférable parce qu'elle est isotonique.

Voie d'administration : la voie idéale est la voie intra-veineuse, mais les solutions étant peu caustiques, la voie intra-musculaire peut être également utilisée sans accidents. On doit, dans ce cas, se servir de solutions fraîchement préparées et isotoniques.

Posologie : Chez le nourrisson, faire 5 cgrs pour les 2 premières injections et 10 cgrs pour les autres.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans, aller jusqu'à 15,20 et même, après avoir tâté la susceptibilité du sujet, 25 à 30 cgrs.

Chez l'adulte, débiter à 10 cgrs pour atteindre très rapidement 20, 25 et 30 cgrs et même 40 cgrs.

Chez les nourrissons débiles, on a intérêt à commencer par des doses très faibles : 2 et 3 cgrs.

Les injections se feront, bien que certains aient préconisé les injections quotidiennes, 3 fois par semaine. Il faut se méfier de l'accumulation médicamenteuse chez les jeunes enfants, surtout lorsqu'on utilise la voie musculaire.

Le nombre des injections par série sera de 10 à 14.

Les séries seront espacées de 3 semaines à 1 mois.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale reçue, la durée du traitement sont variables. Chez nos malades, nous avons pratiqué un nombre d'injections variant de 10 à 72 injections. Les doses utilisées s'échelonnent de 0 gr. 98 à 7 gr. 70. La durée du traitement, pour certains de 1 mois, a été portée pour d'autres à 10 mois. Nous conseillons cependant, pour éviter les récives, de faire au moins 3 séries de traitement.

L'uréastibamine est un dérivé uréique de l'acide para-amino-phényl-stibinique.

Ce produit de fabrication anglaise a été essayé pour la première fois par Brahmachari ; il fut ensuite adopté par la plupart des médecins hindoux : Short et Sen, Banerjee, Kapur. En France, les résultats obtenus ont été remarquables. Malheureusement, il est à peu près impossible, surtout dans les circonstances actuelles, de se procurer cette spécialité. Nous n'avons pu, à notre grand regret, l'utiliser que dans un nombre restreint de cas.

Présentation : poudre d'un gris rosé, se dissout extemporanément dans l'eau distillée à un taux de 5 %. Ce corps est d'une extrême stabilité.

Voie d'administration : est exclusivement la voie intra-veineuse. Il faut éviter de laisser passer quelques gouttes dans le tissu cellulaire sous-cutané, car la solution, non isotonique, détermine souvent des escarres.

Posologie : Chez le nourrisson, commencer par 1 cgr. pour atteindre 3 et 5 cgrs.

Chez l'enfant au-dessus de 2 ans, commencer par 3 cgrs pour atteindre 5, 10 et quelquefois 15 cgrs.

Chez l'adulte, commencer par 5 cgrs pour atteindre rapidement 10 et ensuite 15 et 20 cgrs. La plupart des auteurs sont d'accord pour ne pas dépasser cette dose.

On fera 2 à 3 injections par semaine. Les injections pratiquées tous les deux jours sont d'ailleurs très bien tolérées.

Le nombre d'injections par série sera de 12 injections.

Les injections seront espacées de 3 semaines à 1 mois.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale reçue, la durée du traitement sont variables. Chez nos malades, nous avons pratiqué un nombre d'injections variant de 12 à 32 injections. Les doses utilisées s'échelonnent de 0 gr. 75 à 3 grs 05. La durée du traitement, pour certains de 1 mois, a été portée pour d'autres à 5 mois. Il n'est pas rare de voir survenir la guérison au bout d'une série de 12 injections. Nous estimons cependant qu'il est prudent dans ce cas de compléter le traitement par une série de consolidation.

Le **pentastib** ou amino-phényl-stibinate de méthyl-glucamine. Ce produit, fabriqué par la maison Spécia, renferme 26,5 % d'antimoine. Il fut d'abord utilisé avec succès dans les leishmanioses canines. Launoy fit ensuite des essais dans les trypanosomiasis humaines. Giraud, enfin, réussit à adapter ce composé au traitement du K-A humain.

Présentation : n'existe encore qu'en ampoules destinées à l'usage vétérinaire. Les ampoules sont dosées à 0 gr. 25 et 0 gr. 50. Les solutions sont préparées extemporanément en dissolvant le produit dans de l'eau distillée. On emploie habituellement une solution isotonique à 12 grs 50 %, selon la technique de Launoy :

Les doses de 0 gr. 25 seront dissoutes dans 2 ccs d'eau distillée.

Les doses de 0 gr. 50 seront dissoutes dans 4 ccs d'eau distillée.

Les doses de 1 gr. 00 seront dissoutes dans 8 ccs d'eau distillée.

Si l'on trouve ces solutions trop concentrées, on pourra les diluer au volume désiré par addition d'eau salée physiologique.

Voie d'administration : est la voie veineuse. Il faut éviter de laisser passer quelques gouttes dans le tissu cellulaire sous-cutané, car on risque de déterminer ainsi des escarres. Nous n'avons jamais essayé, chez l'homme, la voie intra-musculaire, bien que cette voie ait été utilisée chez le chien, sans incidents.

Posologie : chez le nourrisson, commencer par 2 cgrs pour atteindre progressivement 3, 4, 5 et 10 cgrs.

Chez l'enfant de plus de 5 ans, commencer par 5 cgrs pour atteindre 10, 15, 20 et 30 cgrs.

Chez l'adulte, commencer par 5 ou 10 cgrs pour atteindre rapidement 15, 20, 25 et 30 cgrs. Nous n'avons jamais dépassé cette dose.

Les injections se feront tous les 2 jours.

Le nombre d'injections par série sera de 10 à 15 injections.

Les séries seront espacées de 3 semaines à 1 mois.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose totale reçue, la durée du traitement sont variables. Chez nos malades nous avons pratiqué un nombre d'injections variant de 25 à 73 injections. Les doses utilisées s'échelonnent de 1 gr. 70 à 15 grs — chez un de nos malades. La durée du traitement, pour certains de 2 mois, a été portée pour d'autres à 1 an. Il nous semble indispensable, pour se mettre à l'abri des récidives, de faire au moins 3 séries.

ELIMINATION DES COMPOSES STIBIES

Nous manquons à ce sujet d'expérience personnelle — tout au moins chez l'homme. Le dosage de l'antimoine est une opération délicate, peu courante, peu facile à réaliser en clinique.

De plus, si l'on veut avoir une opinion précise sur la question, il faut analyser quotidiennement les fèces et les urines éliminées en 24 heures (Khalil) et poursuivre ces dosages très longtemps. On comprend aisément qu'il soit difficile d'obtenir une discipline aussi rigoureuse de la part de malades, suivis habituellement en traitement externe. Aussi, lorsqu'on parcourt la littérature médicale étrangère — la nôtre est à peu près muette à ce sujet — on est étonné de trouver des faits et des conclusions en apparence contradictoires. Nous essayerons néanmoins, après Bisquerra, d'en dégager des conclusions générales, précieuses pour la conduite du traitement.

Les composés antimoniés sont éliminés dans les urines sous forme de combinaison avec les substances azotées. Les méthodes de dosage, après avoir détruit la matière organique, libèrent l'antimoine, soit sous forme de métalloïde, soit sous forme d'oxyde d'antimoine, que l'on n'a plus qu'à peser. Nous avons vu, plus haut, combien il était difficile d'obtenir des résultats rigoureusement précis.

NOUS ALLONS PASSER SUCCESSIVEMENT EN REVUE LES DIFFÉRENTS FACTEURS INFLUANT SUR L'ÉLIMINATION DE L'ANTIMOINE.

1°) L'état de l'organisme

La débilité du sujet, l'état cachectique du malade facilitent l'accumulation de l'antimoine dans l'organisme.

Mais, c'est surtout par l'intermédiaire de la déficience des émonctoires que ces états favorisent la rétention stibiée :

Le foie intervient par la perte de son rôle anti-toxique.

Mais le principal rôle est dévolu aux reins.

Ceux-ci peuvent avoir été atteints antérieurement. Mais fréquemment l'infection leishmanienne, surtout lorsqu'elle est ancienne, lèse le parenchyme rénal.

2°) La voie d'administration

L'élimination est beaucoup plus rapide lorsqu'on injecte le composé par voie veineuse.

L'élimination est beaucoup plus lente avec les injections intramusculaires. De plus on risque, lorsqu'on utilise cette voie, d'avoir une mobilisation inattendue et quelquefois massive d'un composé, qui peut déterminer de graves accidents.

3°) Variation de l'élimination dans le temps :

APRÈS UNE DOSE UNIQUE :

Le premier jour l'élimination est rapide : 40 à 80 % du produit injecté.

Les 2^{me} et 3^{me} jours l'élimination est lente : 6 à 1 % du produit injecté.

Les jours suivants l'élimination est excessivement lente ; des traces, difficilement dosables, continuent à être éliminées plus d'un mois (36 jours pour Khalil) après leur introduction dans l'organisme.

4°) Le rythme des injections :

Ici les avis sont partagés.

a) LE NOMBRE DES INJECTIONS :

Le mode d'élimination est différent, lorsqu'il s'agit, au lieu d'une dose unique, de doses répétées.

Pour Mallardi l'élimination est retardée lorsqu'on injecte des

doses répétées. Après une injection unique, la majeure partie de l'antimoine introduite dans l'économie est éliminée 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Après des injections répétées, la majeure partie de l'antimoine n'est éliminée que 5 à 6 jours après l'arrêt du traitement.

Pour Brahmachari et Sen l'élimination antimoniée, rapide après la première injection, se ralentit après les 2^{me} et 3^{me} injections et s'accélère ensuite brusquement, lorsque le taux de l'antimoine dans l'organisme atteint « une concentration limite maxima ». Enfin, après interruption du traitement, l'élimination se ralentit considérablement et la courbe d'élimination ne se rapproche que très lentement de la ligne des abscisses.

b) L'ESPACEMENT DES INJECTIONS ET DES SÉRIES :

Ce facteur intervient d'une façon plus lointaine dans l'élimination rénale. Mais il ne faut pas oublier, qu'en rapprochant les injections et les séries, on facilite, surtout avec certains composés d'élimination lente, l'accumulation. Cette accumulation, lorsque la dose retenue est inférieure à la dose toxique, est d'ailleurs un des principaux facteurs de succès thérapeutique. Aussi, a-t-on intérêt à rapprocher les injections et les séries le plus possible.

5°) La nature du produit :

LES COMPOSÉS MINÉRAUX s'éliminent très lentement : Brahmachari, avec l'*émétique de potasse*, retrouve dans les urines :

1/15 de ce sel le 1^{er} jour ; 1/4 de ce sel les 7 jours suivants ;
des traces indosables 46 jours après une injection unique.

LES COMPOSÉS ORGANIQUES s'éliminent beaucoup plus vite ; seule la *fouadine* paraît être, d'après les expériences de Khalil, un corps d'élimination lente.

L'*anthiomaline*, par contre, aurait une élimination extrêmement rapide ; celle-ci serait achevée 3 jours après une injection unique.

Le *néostibosane* (Boyd et Roy) ;

L'*uréastibamine* (Brahmachari) ;

L'élimination de ces composés serait très rapide :

30 à 40 % le premier jour ; 6 % le deuxième jour. Chiffres variables, les jours suivants, selon les auteurs et le produit utilisé.

Des traces persisteraient, toutefois, dans les urines, longtemps après une injection unique (3 semaines environ).

Le *solustibosan* serait le composé antimonie, qui s'éliminerait le plus rapidement : Weisse, chez le chien, trouve : 80 % dans les urines le premier jour, 1 % les jours suivants.

Le *pentastib*. Nous manquons de recherches à ce sujet. Mais d'après nos observations cliniques, il semble que l'on ait, avec ce produit, une tendance à l'accumulation plus marquée qu'avec le néostibosane. Les cas de stibio-intoxication paraissent en effet se produire plus fréquemment.

6°) Les doses injectées :

« L'organisme rejette d'autant plus d'antimoine que celui-ci est injecté à des doses plus fortes, car il y a dans les tissus une concentration limite d'antimoine qui ne peut être dépassée ».

NOTION DE « CAPACITE ANTIMONIEE »

Cette notion a été développée par Bisquerra, dans sa thèse. Nous lui ferons un large emprunt.

Il ne suffit pas d'apprécier, d'une façon épisodique, la proportion d'antimoine éliminée. Il paraît beaucoup plus intéressant d'évaluer, par des dosages pratiqués dans les urines quotidiennement et d'une façon suivie, la quantité d'antimoine restant dans l'organisme.

La tendance à l'accumulation du médicament lors des 3 premières injections, la persistance de cette tendance à l'accumulation au cours du traitement, le fait qu'il en reste dans l'organisme bien longtemps après l'arrêt de celui-ci et selon une élimination au ralenti, prouvent que l'antimoine n'est pas entièrement libre dans le sang mais reste certainement fixé quelque part. Certes une faible partie de l'antimoine est libre dans le sang circulant et l'on pourrait la mettre en évidence par des dosages. Cette fraction, essentiellement variable, est destinée à être éliminée par le rein.

C'est elle qui serait responsable, principalement lorsque celui-ci est peu perméable, des accidents toxiques. Mais la fraction d'antimoine la plus intéressante paraît être celle qui n'est pas libre, mais fixée. Ce rôle de fixation est dévolu au système réticulo-endothélial. Cette seconde fraction représente la quantité d'antimoine qu'un individu donné est capable de fixer. Elle serait assez constante pour un même sujet dans des conditions identiques. Elle est cependant variable avec la composition du produit, la dose injectée, le rythme des injections. Néanmoins, ses fluctuations, sous l'influence de ces différents facteurs, deviennent négligeables lorsqu'elle atteint un taux élevé sous l'influence d'un traitement suffisant. Elle réalise ce que Levaditi appelle « un potentiel métallique tissulaire ». Bisquerra propose de lui donner le nom de « *capacité antimoniée* ». Cette capacité individuelle de fixation antimoniée représente vraiment la partie active et thérapeutique du médicament.

Cette fraction médicamenteuse est, en effet, la seule à exercer à demeure une influence directe sur les organes de défense qui sont, en l'espèce, les principaux foyers d'infection leishmanienne.

Cette capacité n'est vraiment « *la capacité optima curative* » qu'à condition d'être supérieure à « *la dose minima efficace* » nécessaire pour détruire les parasites, et inférieure à « *la capacité toxique* ».

Des notions qui précèdent on peut tirer les conclusions suivantes :

POUR LA CONDUITE DU TRAITEMENT : deux phases qui se complètent :

1°) **Traitement d'attaque :**

Il faut atteindre le plus vite possible « *la capacité optima curative* » pour éviter l'accoutumance : pour cela il faut : des injections à doses fortes, répétées, rapprochées le plus possible.

2°) **Traitement d'entretien :**

Il doit viser à maintenir constante la « *capacité optima curative* » : pour cela il faut des injections répétées, des séries peu espacées.

Il est bien entendu que la dose injectée, l'espacement des injections et des séries sont variables avec le médicament utilisé.

Ces mêmes éléments seront également variables avec :

L'âge du malade,

Le poids du malade,

Le facteur individuel,

L'état de l'organisme et tout spécialement l'état des reins.

Il faut apprécier soigneusement l'élimination rénale car avec un filtre rénal peu perméable, la « *capacité optima curative* » est plus vite atteinte qu'avec un filtre rénal normalement perméable.

POUR L'EXPLICATION DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE :

Les guérisons à retardement : « *la capacité optima curative* » persiste longtemps après l'arrêt du traitement.

Les rechutes : le traitement d'entretien est insuffisant ; « *la capacité optima curative* » n'est pas maintenue.

La stibio-résistance :

Le traitement d'attaque est insuffisant ; on n'atteint pas « *la capacité optima curative* ».

Le traitement d'entretien est insuffisant (doses trop faibles, injections et séries trop espacées).

Mais il est d'autres cas où la stibio-résistance s'explique autrement :

Le seuil de toxicité est abaissé, empêchant d'injecter des doses suffisantes.

Incapacité de l'organisme à fixer l'antimoine. Cette incapacité peut être le fait de la déchéance de l'organisme :

Etat général déficient ;

Cas anciens.

Cette incapacité peut être aussi secondaire à une intolérance acquise.

A cette incapacité de l'organisme s'ajoute souvent, pour expliquer la stibio-résistance, une accoutumance du parasite à la drogue, « une avidité croissante du parasite » (Ehrlich).

TOXICITE DES COMPOSES STIBIES

1^o) Toxicité expérimentale :

Nous serons brefs à ce sujet.

Les animaux d'expérience habituellement utilisés sont : le chien sous nos climats, le hamster européen aux Indes. Des expérimentations très intéressantes ont été faites sur ce dernier animal par Kikuth et Schmidt. Il est à remarquer que les essais chez le chien ne sont pas toujours concluants, en raison de la difficulté extrême du traitement de la leishmaniose canine.

L'expérimentation doit se fixer la recherche de :

1) LA DOSE TOXIQUE : celle-ci a été déterminée pour la plupart des médicaments courants. Elle est variable avec la voie utilisée. Nous donnons à titre indicatif les doses léthales que fixent Panisset et Grasset, chez le chien, pour le Pentastib :

Essais avec une dose unique :

Voie intraveineuse : dose de 1 gr. par kg : mort en 4 à 5 heures ; dose de 0 gr. 60 par kg : mort en 24 à 36 heures.

Voie sous-cutanée : dose de 0 gr. 50 par kg : mort en 3 jours.

Essais avec des doses répétées :

Injections hebdomadaires : dose de 0 gr. 50 par kg : mort à la 4^{me} injection.

Injections quotidiennes : dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kg : mort à la 7^{me} injection.

2) LA DOSE CURATIVE est difficile à déterminer, car une dose unique n'est pas suffisante pour stériliser l'animal. Il est donc impossible d'apprécier le *coefficient thérapeutique* :

Dose toxique

Dose curative

3) Enfin, on peut déterminer LE POUVOIR PRÉVENTIF d'un médicament.

Comme on le voit, l'expérimentation ne permet pas toujours de fournir des chiffres précis. Et même les résultats qu'elle nous donne ne peuvent être appliqués directement de l'animal à l'homme. On ne peut donc se faire d'après ses indications, qu'une idée précieuse certes, mais non absolue sur l'ordre de grandeur de toxicité d'une drogue vis-à-vis de l'espèce humaine.

2°) Toxicité clinique :

La stibio-intoxication apparaît progressivement et se caractérise par :

Une violente élévation de la température, qui prend le type pseudo-palustre. C'est un signe de grande valeur. Il constitue quelquefois le seul symptôme de stibio-intoxication.

Une aggravation brutale de l'état général, avec pâleur extrême.

Une toux coqueluchoïde avec ou sans signes d'auscultation.

Des vomissements.

Des phénomènes hémorragiques. Ils sont très fréquents. (Ob. 135-142).

Des éruptions cutanées diverses. (Echtyma stibié).

Des gangrènes amygdaliennes ou buccale.

Des signes rénaux : oligurie, albuminurie (Obs. 170), des œdèmes (Obs. 135).

Une brusque augmentation du volume du foie et de la rate alors que ces organes avaient subi une régression nette sous l'influence du traitement (Obs. 135).

Les signes d'intoxication hépatique : ictère, urobilinurie, sont beaucoup plus rares.

Enfin l'examen de sang montre une aggravation très nette de la formule sanguine : anémie, leucopénie extrêmes avec, dans certains cas, agranulocytose.

Conditions favorisant la stibio-intoxication :

L'intoxication stibiée survient progressivement lorsque les doses d'antimoine injectées atteignent déjà un chiffre important (Fin de série).

Il suffit souvent d'interrompre le traitement et de mettre en œuvre la thérapeutique adjuvante, pour voir l'état du malade s'améliorer progressivement et même quelquefois survenir la guérison, sans reprise du traitement spécifique.

a) LES DOSES INJECTÉES :

L'intoxication stibiée est habituellement la conséquence d'un traitement trop énergique.

Mais on peut l'observer avec des doses modérées lorsque :

Le seuil de toxicité est abaissé.

Le rein est déficient.

b) LA VOIE D'INTRODUCTION :

« Il semble que les injections intramusculaires, même convenablement espacées, laissent dans l'organisme un résidu médicamenteux qui ne s'élimine qu'à la longue et peut même subir une mobilisation rapide et imprévue lors de la reprise d'un autre traitement stibié (Giraud). »

Donc se méfier de la voie intramusculaire.

c) LE RYTHME DES INJECTIONS :

Les injections trop rapprochées ;

Les séries trop longues
favorisent la stibio-intoxication.

d) LA COMPOSITION DU PRODUIT :

La stibio-intoxication est d'autant plus fréquente que la marge existant entre la dose curative et la dose toxique est plus large. C'est l'une des principales conditions de maniabilité d'un produit.

Les sels minéraux sont les plus toxiques ; aussi il est prudent de se maintenir à des doses moyennes, de faire des séries courtes et espacées.

Les sels aromatiques sont beaucoup moins toxiques. La *fouadine*, cependant, paraît au moins aussi toxique que les premiers de ces sels. (Cas de décès par stibio-intoxication : Obs. 142). Le *pentastib* s'avère à l'usage plus toxique que le *néostibosane*. Enfin l'*uréastibamine* serait 13 fois moins toxique que les composés minéraux. C'est là l'une des principales raisons de son succès.

De la toxicité il faut rapprocher L'INTOLÉRANCE :

Cette STIBIO-INTOLÉRANCE, que nous étudierons d'une façon plus complète au chapitre suivant, revêt un aspect clinique très voisin de l'intoxication stibiée. Mais à l'inverse de celle-ci, elle n'est pas favorisée par l'accumulation et peut même se voir au commencement d'une série et tout au début du traitement. On parle alors d'*intolérance primitive*. Elle est assez rare d'ailleurs et ne peut être expliquée que par une susceptibilité individuelle exagérée.

Dans la forme habituelle d'intolérance on a affaire à une *intolérance acquise*, phénomène qui s'apparente à l'anaphylaxie. L'organisme est sensibilisé à la drogue par une première injection. « L'injection déclenchante ne rencontre plus une cellule absolument normale ; elle rencontre un organe irrité et peut occasionner l'accentuation des lésions, qui restent en général d'abord latentes,

mais qui finissent par se manifester brutalement, à l'occasion d'une très petite injection, lorsque la somme des irritations partielles dépasse une certaine limite » (Ehrlich).

En dehors des circonstances que nous venons de citer, l'intolérance serait beaucoup plus fréquente :

Lorsque : l'état général est profondément touché ;

le cas est ancien ;

la voie veineuse est utilisée ; mais elle se rencontre aussi avec la voie musculaire (Obs. 141 et 166) ;

le composé particulièrement toxique.

MODE D'ACTION DES COMPOSES STIBIES

(essai d'interprétation)

On est réduit, à ce sujet, à des hypothèses. Les termes de « spécificité médicamenteuse », « propriété parasitotrope » d'une drogue, « avidité du parasite » ne sont là que pour cacher notre ignorance.

Avec Brahmachari, nous admettrons que le composé antimonié introduit est converti par l'organisme en un oxyde d'antimoine trivalent. Cet oxyde renfermerait un radical — Sb = O qui, par analogie avec les arsenicaux, serait la phase active du sel d'antimoine. Melemey pense que cette transformation se ferait au niveau du système réticulo-endothélial. Les Clasmatoctes agiraient sur les composés introduits pour donner naissance à un *stibioxyl*.

D'Elsnitz, en s'appuyant sur la précipitation *in vitro* du sérum sanguin par les sels aromatiques (réactions de Chopra), se demande s'il n'y a pas lieu d'interpréter l'action de ces sels *in vivo* par une floculation massive, susceptible de déterminer un choc surajouté. Mais cet état de choc n'a pu être démontré expérimentalement. Cet auteur n'a jamais pu relever que des modifications insignifiantes dans le taux et l'équilibre leucocytaire, dans l'index réfractométrique, dans la viscosité sanguine et dans la quantité globale des albumines du sang.

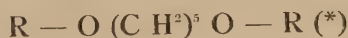
Lorsque l'action thérapeutique est lente à se faire sentir on dit qu'il y a STIBIO-RÉSISTANCE. Celle-ci peut être *primitive* : il y a incapacité du système réticulo-endothélial à fixer l'antimoine, soit constitutionnelle, soit acquise. Elle est alors le fait d'un cas ayant évolué longtemps sans traitement. La stibio-résistance peut être enfin *secondaire* ; il y a accoutumance du parasite au médica-

ment et l'on est obligé d'élever progressivement les doses pour obtenir une action thérapeutique. Elle est en général le fait d'un traitement trop faible et trop espacé. On l'observerait plus souvent avec la voie intra-musculaire qu'avec la voie intra-veineuse. La stibio-résistance, ajouterons-nous, se rencontrerait moins fréquemment avec certains composés. Nous retrouvons ici tout entier le mystérieux problème du mode d'action de ces corps sur la leishmaniose viscérale. Qu'il y ait « avidité » plus ou moins grande du parasite pour le médicament ou qu'il y ait « parasitotropisme » plus ou moins prononcé du médicament pour le parasite, les inconnues restent les mêmes.

II) LES PRODUITS NON STIBIES : LA DIAMIDINE

Composition chimique

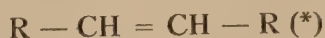
C'est le bichlorhydrate du : 4 : 4'-diamidino-diphénoxy-pentane dont la formule est :



Elle est désignée sous la dénomination : M B 800 ; est fabriquée par la maison Spécia.

Ce composé organique, qui ne contient absolument pas d'antimoine, appartient à la classe des diamidines parmi lesquelles :

Le 4 : 4'-diamino-stilbène ou M B 744 dont la formule est :



et le 4 : 4'-diamino-diphénoxypropane ou M B 782, dont la formule est :



Historique

Ces diamidines ont fait, en décembre 1939, l'objet d'un travail d'ensemble de la part de E.-M. Lourie et Warington Yorke. Ces

* R représente dans chacune des trois formules :



auteurs ont étudié l'action trypanomicrobicide de ces composés sur la souris infectée par Tr. Rhodesiense.

La même année paraissaient deux articles sur les effets du 4 : 4'-diamidino-stilbène :

L'un, de Adler et Tchesnomoretz, sur les effets de ce corps dans la leishmaniose viscérale expérimentale du hamster ;

L'autre, de Adams et Yorke, sur les effets de ce corps dans la leishmaniose humaine hindoue.

En 1940, Launoy et Lagodsky essaient de nouveau les diamidines dans la trypanosomiase de la souris infectée non par Tr. Rhodesiense, mais par Tr. Brucei.

Enfin, en 1941, Giraud devait essayer, avec les résultats remarquables que nous publions, le 4 : 4'-diamidino-diphénoxypentane dans la leishmaniose humaine. Un cas de guérison (Obs. 197) fut publié par Giraud, Bernard et Revol à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Séance du 6 Février 1942). Une communication sur ce nouveau traitement fut faite par Giraud à la Société de Médecine de Marseille (Séance du 25 Mars 1942).

Expérimentation

Celle-ci a pour but de déterminer chez l'animal :

la dose toxique ;

la dose curative et le coefficient thérapeutique ;

la dose préventive.

A) SUR LA SOURIS.

Nous donnerons les résultats obtenus avec le 4 : 4'-diamidino-diphénoxypentane, par E.-M. Lourie et Yorke et Launoy et Lagodsky. Ces résultats se confirment mutuellement.

a) Résultats de Lourie et Yorke :

Ces auteurs emploient le 800 chez la souris infectée par :

Tr. Cruzi : Aucune action ;

Tr. Congolense : Nécessité d'employer de fortes doses. Pas de résultats avec une dose unique ;

Tr. Rhodesiense : Chez une souris de 20 gr, la dose toxique introduite par voie péritonéale est de 1 mgr. Le coefficient thérapeutique est voisin de 1/15 (ce dernier n'est que de 1/30 avec le 4 : 4'-diamino-stilbène).

b) *Résultats de Launoy et Lagodsky :*

Les doses indiquées sont valables pour une souris de 20 gr., infectée par voie veineuse avec Tr. Brucei.

Le 800 est injecté également par voie veineuse et 24 heures après l'infestation.

1) *Dose toxique* : Les doses de 0 mgr. 7 à 0 mgr. 75 donnent 50 à 60 % de survie. Avec une dose léthale, la mort survient, en général dans les minutes qui suivent l'injection, exceptionnellement au bout de 24 heures.

2) *Dose curative* : La dose curative 100 % est de 0 mgr. 05. On obtient un blanchiment en 24 heures. Le coefficient thérapeutique est voisin de 1/15.

A des doses plus faibles : 0 mgr. 025 : 83 % de survie ; 0 mgr. 01 : 50 % de survie. A de telles doses, il faut de 48 à 72 heures pour obtenir un blanchiment complet.

Les rechutes sont possibles, même jusqu'au 30^{me} jour.

3) *Dose préventive* : Il faut atteindre la dose de 0 mgr. 1. Cette prévention s'établit immédiatement. Sa durée est de trois jours. Même à des doses élevées, elle n'excède pas 6 à 10 jours. Mais on peut noter un développement passager des parasites injectés, les 24 premières heures, d'ailleurs suivi de régression définitive.

Avec la dose de 0 mgr. 5, la prévention est très nette.

Dans aucun cas, les auteurs n'ont vu le traitement curatif ou préventif, être suivi d'un état chronique d'infection.

Enfin, avec des souris infectées par Tr. Annamense ou Tr. Congolense, le traitement par les diamidines n'empêche pas le développement d'une infection plus ou moins prolongée ayant tendance à la chronicité.

Ces faits sont en parfaite harmonie avec les résultats donnés par Lourie et Yorke.

B) SUR LE HAMSTER :

Les diamidines ont été essayées chez cet animal par Adler et Tchesnomoretz.

C) SUR LE CHIEN :

Des essais seraient actuellement entrepris par les soins de la Maison Spécia. Nous n'avons pu, malgré notre grand désir, en connaître la teneur.

D) SUR L'HOMME :

Le 800 n'a jamais déterminé d'accidents toxiques, tout au moins aux doses thérapeutiques. Il paraît même, en dehors de son rôle parasiticide, avoir une action eutrophique générale. Les malades reprennent très rapidement du poids. Il n'est pas impossible que ce composé ait une action directe sur le métabolisme.

Présentation

Ce produit n'est pas encore livré dans le commerce. Il se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre, conservée en ampoules scellées et que l'on dissout extemporanément dans l'eau distillée.

Actuellement, les ampoules mises à notre disposition pour les essais contiennent une dose unique de 800. Cette dose est de 100 mgrs.

Afin d'avoir une solution diluée le plus possible (2 %), et la capacité des ampoules étant de 5 cc, nous conseillons de dissoudre leur contenu dans 5 cc d'eau distillée, que l'on aura fait tiédir au bain-marie. Brasser soigneusement le mélange, afin d'obtenir une solution homogène. Celle-ci renferme donc 20 mgrs par cc.

Voie d'utilisation

Est exclusivement la voie intra-musculaire. Les injections sont parfaitement tolérées ; elles sont peu douloureuses et n'ont jamais déterminé la formation d'abcès ; mais elles peuvent laisser dans les jours qui suivent quelques nodules lents à se résorber.

Le fait que ce composé s'administre par voie intra-musculaire constitue un avantage énorme chez les tout-petits.

Posologie

La Maison Spécia conseille d'injecter des doses de 1 mgr. 1/2 à 2 mgrs par kilo de poids corporel. Il semble, à l'usage, que l'on puisse dépasser sans inconvénient ces doses.

CHEZ L'ENFANT :

Nous avons atteint des doses de 2 mgrs 1/2 jusqu'à 3 mgrs par kilo.

Nous conseillons :

— Chez un enfant de moins de 10 kgs : commencer par 10 milligrammes (1/2 cc) pour atteindre 20 mgrs (1 cc).

— Chez un enfant de plus de 10 kgs et jusqu'à 15 kgs : commencer par 10 mgrs (1/2 cc) pour atteindre 20 mgrs (1 cc) et 30 mgrs (1 cc 1/2).

— Chez un enfant de 15 à 20 kgs : commencer par 20 mgrs (1 cc) pour atteindre 30 mgrs (1 cc 1/2) et 40 mgrs (2 cc).

CHEZ L'ADULTE OU CHEZ L'ENFANT AU DELA DE 20 KILOS :

Ne pas dépasser la dose de 2 mgrs par kilo.

Les injections se feront tous les deux jours. Le nombre d'injections par série sera de 15 à 20. Répéter dans chaque série 2 ou 3 fois les premières doses, 10 à 15 fois les doses ultimes.

On peut, en raison de la faible toxicité du composé, rapprocher au maximum les séries : quinze jours seulement.

Le nombre total d'injections nécessaires, la dose injectée, le nombre de séries utiles, la durée du traitement, sont variables.

Nous donnons, à titre indicatif, le traitement que nous avons pratiqué chez deux de nos malades guéris par le 800 :

	OBS. 197	OBS. 198
Nombre total d'injections ...	28	53
Dose totale	91 cgrs	1 gr. 44
Nombre de séries	2	3
Durée du traitement	3 mois	5 mois

LE TRAITEMENT ADJUVANT

I) Hygiéno-diététique

Ne doit pas être négligé.

Le tube digestif des malades atteints de kala-azar est très fragile. Aussi, pour éviter l'entérocologie dysentérique si fréquente chez eux, il faut une diététique appropriée.

Ces enfants doivent être protégés contre toutes les contagions microbiennes (fièvres éruptives, affections pulmonaires). Aussi, le milieu hospitalier convient peu à ces petits malades. Le séjour à la campagne serait à recommander, mais il est difficile d'obtenir, dans ces conditions, une surveillance médicale rigoureuse. D'ELSNITZ conseille, lorsqu'on ne peut éviter l'hospitalisation, l'isolement dans des boxes et l'emploi de vaccins pulmonaires à titre préventif.

II) Méthodes adjuvantes d'ordre médical :

A) LES UNES AURAIENT, TOUT AU MOINS POUR LEURS PROMOTEURS, UNE CERTAINE SPÉCIFICITÉ.

Nous avons parlé plus haut de l'*arsénothérapie*. Sans être spécifique, cette méthode est indiquée dans l'intervalle des séries pour déterminer une réactivation lorsqu'il y a résistance au traitement stibié. Nous préférons dans ce cas, aux autres arsenicaux, le sulfarsénol qui agit en plus comme médicament anti-syphilitique. Le cacodylate de soude peut également être utilisé.

Pour d'ELSNITZ, les injections d'*extraits hépatiques*, pour LAUNOY les injections de *cystéine* (corps voisin du glutathion, lequel se fixerait au radical-Sb = 0 pour donner un stibioxyde), favoriseraient la fixation de l'antimoine et permettraient d'injecter, sans accidents d'intolérance, des doses énormes de ce métalloïde.

Pour ASCOLI, l'*adrénaline* aurait une action spécifique analogue à celle des extraits hépatiques. A cette action s'ajouteraient : son rôle indiscutable dans la spléno-contraction, un effet anti-anémique et une action neutralisante vis-à-vis des facteurs hémolytiques. Cet auteur emploie l'adrénaline, quotidiennement, par voie veineuse, et à une concentration progressivement croissante allant de 1/100.000 à 1/10.000. On fait ainsi des séries de 20 injections. Ainsi pratiquée, cette méthode serait dépourvue de dangers. Tout au plus, signale-t-on quelques malaises au cours de l'injection. Associée à la médication stibiée, elle permettrait d'abrég-

ger la durée du traitement. Il ne semble pas qu'en France la méthode d'Ascoli ait donné des résultats sensationnels.

B) LES AUTRES, SANS PRÉTENDRE ÊTRE SPÉCIFIQUES, NE CONSTITUENT PAS MOINS UN TRAITEMENT DE FOND INDISPENSABLE, et sont particulièrement utiles dans les cas compliqués de stibio-intoxication, de stibio-intolérance et de stibio-résistance.

— *Médications activant la leucopoïèse.* On a ainsi préconisé les injections de nucléinate de soude, les abcès de fixation. Il semble d'ailleurs que les affections intercurrentes pyrétogènes (abcès, otites, pneumopathies aiguës, érysipèle : Obs. 169) déterminent une amélioration dans certains cas de kala-azar stibio-résistants.

— *Médications anti-anémiques* : les extraits de foie de veau, à doses fortes, administrés per os ou par voie parentérale, paraissent être les moyens les plus actifs. On peut aussi employer des préparations à base de sang total, de sérum de cheval, de fer, les extraits de rate.

— Il faut faire une place à part aux *transfusions sanguines* (Giraud). Leurs effets sont remarquables dans les cas graves avec déglobulisation extrême, et dans les cas stibio-résistants. On fait ainsi précéder et suivre chaque série antimoniée de trois transfusions sanguines de 30 cc, chez les enfants. On ne saurait trop insister sur leurs avantages.

— *Les rayons ultra-violets* : sont tout à fait inoffensifs et paraissent avoir une action remarquable sur l'état général. On doit, particulièrement chez les tout-petits, recommander cette méthode. On fait ainsi une série de rayons ultra-violets entre chaque série antimoniée (Giraud).

Enfin, on a vanté récemment les effets de *la vitamine C* qui aurait une action désensibilisante. On l'utilise sous forme de spécialité, soit par la bouche, soit par voie veineuse. *Les vitamines A et D* peuvent d'ailleurs être utilisées concurremment avec succès.

C) LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS : digestives (entérocolite), pulmonaires (pneumonies, broncho-pneumonies), hémorragiques (vitamine C), infectieuses (lièvres éruptives, noma), ne mérite pas une mention spéciale. L'existence de complications rénales ne doit pas faire rejeter le traitement stibié. Il faut seulement instituer un traitement prudent et se maintenir à des doses inférieures, car avec un rein dont la perméabilité est diminuée, « *la capacité optima curative* » est rapidement atteinte.

III) Méthodes adjuvantes d'ordre chirurgical : La splénectomie

Celle-ci a été recommandée par Salazar de Souza, qui aurait obtenu des résultats remarquables (9 guérisons sur 14 cas opérés). Chorine, Martin et Rouessé ont publié, également, la guérison d'un cas stibio-résistant au néostibosane et au stibyal, chez un adulte de 25 ans. La splénectomie paraît, dans la majorité des cas, peu logique. Elle ne supprime, en effet, que l'un des foyers de l'infection leishmanienne et laisse intacts d'autres foyers importants, comme le foie et la moelle osseuse. Expérimentalement, elle s'est montrée inefficace contre la leishmaniose canine (Nicolle et Comte) ; c'est enfin une intervention excessivement shockante dans les cas avancés de la maladie. Néanmoins, elle est susceptible de donner des résultats dans les cas stibio-résistants. Lorsque la stibio-résistance est primitive, la splénectomie, en supprimant l'un des foyers principaux de parasitation, faciliterait peut-être l'action de l'antimoine. Lorsqu'elle est secondaire, la splénectomie permettrait, si toutefois l'état du malade le permet, d'enlever une rate volumineuse et sclérosée et de soustraire de l'organisme un foyer d'infection rebelle au traitement stibié. On retrouvera, à la fin de ce travail, une observation (n° 192) de kala-azar stibio-résistant nettement amélioré par la splénectomie. Cette opération, qui ne doit être faite que lorsque l'état général le permet, doit être réalisée selon une technique rigoureuse. Il faut transfuser le malade avant et souvent pendant l'intervention et pratiquer l'exérèse de l'organe après spléno-contraction à l'adrénaline.

De la splénectomie on peut rapprocher LA RADIOTHÉRAPIE DE LA RATE. Celle-ci réalise une splénectomie déguisée chez les sujets où la splénectomie est contre-indiquée. Mais elle n'est pas sans danger, car elle aggrave l'anémie et la leucopénie déjà si accusées chez ces malades.

CHAPITRE III

EVOLUTION DU KALA-AZAR TRAITE

LES EFFETS DU TRAITEMENT

Avant l'antimoine, les guérisons obtenues étaient rares. Depuis l'utilisation de ce médicament, le pourcentage des guérisons s'est élevé d'une façon considérable : 85,5 % d'après nos statistiques. Malheureusement, on observe encore trop souvent des incidents au cours du traitement ; ils sont une source de difficultés et prolongent l'évolution de la maladie. Enfin, il est des cas rebelles à toute thérapeutique : les malades présentent le phénomène de la stibio-résistance et traînent pendant des mois pour finir par mourir de cachexie.

Espérons qu'avec un nouveau médicament plus maniable, nous verrons encore diminuer, dans un avenir prochain, le nombre des échecs.

I) EVOLUTION HABITUELLE

L'ÉVOLUTION PEUT SE FAIRE VERS LA MORT, :

Soit mort subite ; l'exitus survient très fréquemment en hyperthermie sans autre symptôme associé.

Soit mort par cachexie progressive.

Soit mort du fait d'une complication (broncho-pneumonie : Obs. 162). Congestion pulmonaire : Obs. 180), ou d'une affection intercurrente (méningite à pneumo : Obs. 137, péricardite purulente : Obs. 152).

L'ÉVOLUTION SE FAIT HABITUELLEMENT VERS LA GUÉRISON.

Les symptômes de la maladie disparaissent en général dans un ordre donné. Ils constituent des TESTS DE GUÉRISON, et accessoirement DES TESTS DE CONDUITE THÉRAPEUTIQUE.

Nous étudierons ces tests en suivant un ordre chronologique.

On peut distinguer dans l'évolution du kala-azar traité deux phases :

1° *La phase négative* (Giraud) se présente sous un aspect alarmant. Elle survient après une amélioration passagère de l'état général. Elle est caractérisée par une aggravation inquiétante des signes cliniques et tout spécialement des signes hématologiques (l'observation 184 en est un exemple très net).

Ces phénomènes ne doivent pas faire interrompre le traitement, mais doivent conseiller la prudence. Au bout d'un temps, variant de une à deux semaines, ils s'atténuent progressivement pour faire place à :

2° *Une phase d'évolution favorable.*

Il est à remarquer qu'avec la diamidine il n'y a pas de phase négative. L'état général s'améliore tout de suite, la courbe de poids s'élève d'une façon régulière. Il est possible que ce produit ait un rôle eutrophique, en rapport sans doute avec une action directe sur le métabolisme.

A. — Les tests cliniques

a) *L'appétit* est souvent le premier à reparaitre. Les forces reviennent progressivement.

b) *La température* présente d'abord, au cours de la phase négative, une recrudescence nette, revêtant un type pseudo-palustre. Par la suite, les ondes thermiques diminuent d'amplitude et de fréquence. Le malade devient ainsi apyrétique au bout d'un temps variant de un à huit mois, selon le médicament employé et la gravité du cas.

c) *L'anémie* s'accroît au cours de la phase négative. Par la suite, le teint se recolore assez rapidement, alors que la formule sanguine reste stationnaire. D'Elsnitz qualifie cette discordance de « pléthore paradoxale ». Il est possible que cette accentuation de l'anémie ne soit qu'apparente et puisse s'expliquer par une dilution des éléments sanguins dans un sérum dont la masse serait subitement augmentée par suite de la résorption des liquides d'œdèmes, sous l'influence du traitement.

d) *Le poids* se relève assez rapidement. Il n'est pas rare de voir des malades, surtout lorsqu'il s'agit d'adultes, reprendre 4 à 5 kilos en quelques semaines. Les nourrissons sont en général plus longs à retrouver une courbe de poids d'allure normale.

e) *Les adénopathies* disparaissent assez rapidement. Mais il est d'observation courante, de voir des ganglions, quelquefois tout petits, augmenter de volume d'une façon considérable au cours de la phase négative.

f) *L'hépatomégalie*, mises à part les formes hépatomégali-ques décrites par Poinso, a tendance à rétrocéder assez rapidement. Cette rétrocession précède toujours celle de la splénomégalie.

g) *La splénomégalie* est la dernière des manifestations cliniques à disparaître. La rate reste, en effet, longtemps palpable après l'arrêt du traitement. Dans la moyenne des cas, cet organe est encore palpable sept mois après le début des cures stibiées. Ce fait est même assez courant au bout d'un an.

B. — Les tests hématologiques

On note souvent, comme nous l'avons vu plus haut, une aggravation des signes hématologiques au cours de la phase négative.

Par la suite, on assiste à une ébauche de réparation des stigmates sanguins. Cette ébauche se dessine assez tôt, mais la réparation n'est en général complète que longtemps après l'arrêt du traitement.

a) *La leucopénie* est le premier de ces stigmates à s'améliorer.

b) *L'anémie* est plus lente à se réparer.

c) *La mononucléose* persiste la dernière et constituera longtemps après la guérison « le véritable stigmate sanguin de la maladie » (Giraud). On peut suivre d'ailleurs pas à pas les phénomènes de régénération sanguine en pratiquant des myélogrammes en série.

C. — Les tests humoraux

On a attaché une grande valeur à ces tests pour la conduite du traitement. Lloyd, Napier et Paul leur ont attribué une grande sensibilité. Ces auteurs construisent des graphiques, édifiés d'après des dosages de protéines sanguines. Cette méthode nous paraît un peu simpliste. Le traitement du kala-azar est affaire de bonne logique et non d'esprit de géométrie.

a) *Modifications du taux des protéines.* Ces modifications persistent longtemps. Le taux de la sérine est le premier à se relever lorsqu'il est abaissé. La normalisation du rapport sérine-globuline

est beaucoup plus lente à s'établir et ne se réalise souvent que longtemps après la guérison clinique.

b) *Les réactions de floculation* ont plus de valeur. On voit souvent, alors qu'elles étaient négatives au début de la maladie, ces réactions devenir positives au cours du traitement. Nous utilisons habituellement la leuco-formol-gélification, la réaction au peptonate de fer, la réaction de Takata-Ara. La réaction au peptonate plus sensible, comme l'a montré R. Bernard, serait un auxiliaire précieux pour la conduite des cures de leishmanioses viscérales.

On ne peut, toutefois, leur accorder une valeur absolue. Elles persistent, en effet, longtemps après la guérison clinique. Cependant, leur intensité est en général progressivement décroissante au cours du traitement. On doit donc se méfier d'une rechute lorsque celle-ci, après avoir décliné, se met à recroître brusquement.

D) Les tests parasitologiques

L'action du traitement sur les parasites est difficile à apprécier avec certitude. De la présence ou de l'absence des leishmania sur les frottis, qu'il s'agisse de frottis de ganglions, de moelle, de rate, on ne peut tirer de conclusions en faveur de la stérilisation ou de la non stérilisation des malades. On a vu, en effet, des ponctions spléniques négatives chez des malades en pleine évolution. La persistance temporaire des parasites est aussi possible chez des sujets en voie de guérison. On a voulu également attribuer un pronostic favorable aux altérations des leishmania sur les frottis pratiqués. Ces altérations caractériseraient les formes de dégénérescence de ces protozoaires sous l'influence du traitement.

Il ne semble pas indispensable, pour affirmer la guérison, de vérifier la stérilisation parasitologique des malades atteints de kala-azar.

On peut résumer ainsi, avec d'Ælsnitz, la valeur des tests de guérison :

« Il semble que la guérison soit établie : quand la température persiste longtemps à la normale et que des vérifications répétées confirment l'absence de paroxysmes à horaire régulier ; quand l'état général s'améliore progressivement ; quand la splénomégalie et l'hépatomégalie, même persistantes, ont tendance à décroître lentement ; quand la formule sanguine, même encore anormale, se corrige progressivement, sans dessiner de reprises de modifications

pathologiques ; quand certaines modifications humorales ébauchent un retour vers la normale, mais avant que l'ensemble de celles-ci aient perdu leur caractère pathologique ; quand, en résumé, les manifestations cliniques et les tests biologiques évoluent régulièrement et progressivement vers la normale, en l'absence de tout retour offensif.

En conclusion, c'est la tendance régulière et ininterrompue vers l'état normal, qui permet d'affirmer la guérison. »

La durée de la maladie est variable. De trois mois, dans les cas favorables, elle est de sept mois habituellement, et peut atteindre, dans les cas stibio-résistants, jusqu'à deux ans.

Le propre de cette affection est de ne laisser, par la suite, aucune trace. La splénomégalie, si lente à rétrocéder, les stigmates sanguins et humoraux, qui persistent si longtemps, finissent toujours par disparaître. Toutefois, on peut observer, dans certains cas exceptionnels, la persistance d'une rate scléreuse, que le traitement médical seul est impuissant à faire régresser.

II) LES INCIDENTS DU TRAITEMENT

L'évolution du kala-azar traité est habituellement d'une seule tenue. On peut observer, quelquefois, des RECHUTES (Obs. 132). Ceci se voit lorsque le traitement d'entretien est insuffisamment poussé, pour maintenir à son taux « *la capacité optima curative* ». Mais, si les rechutes ne sont pas exceptionnelles, les RÉCIDIVES sont rarissimes.

Les incidents les plus fréquemment rencontrés sont :

A. — La résistance au traitement

La résistance au traitement consiste dans l'inefficacité spéciale du traitement chez certains malades.

Elle est rarement primitive, du fait de l'incapacité de l'organisme à fixer l'antimoine ; soit incapacité constitutionnelle, soit incapacité consécutive à la déchéance de l'organisme. Chez de tels malades — cas anciens (Obs. 183) ; déficience de l'état général (Obs. 186) — les organes hématopoïétiques ne peuvent fournir l'effort de régénération sanguine nécessaire à la guérison, et le

médicament produit un effet toxique sans arriver à stériliser l'infection.

Elle est habituellement secondaire :

Soit à un traitement mal réglé, trop fréquemment interrompu, institué par voie intra-musculaire, avec un composé peu actif, à des doses trop faibles. On n'atteint pas dans de telles conditions la « *capacité optima curative* » ; ou il survient une accoutumance du parasite au médicament, phénomène de mithridatisation bien connu au cours du traitement de toutes les affections parasitaires chroniques.

Soit à un traitement difficilement réglable par suite : d'un abaissement du seuil de la toxicité, d'une atteinte rénale, d'une intolérance au médicament (Obs. 192 et Obs. 146, 167 et 169).

B. — Les incidents dus aux médicaments introduits

1°) AVEC L'ANTIMOINE :

a) **Les incidents locaux** sont : *La thrombo-sclérose* des veines empêchant la poursuite du traitement. On l'évite en employant des solutions suffisamment diluées et en poussant l'injection après avoir aspiré à plusieurs reprises du sang dans la seringue pour noyer l'antimoine dans le courant sanguin.

Les escarres sont surtout fréquentes avec les composés minéraux. Aussi faut-il proscrire leur utilisation par voie musculaire et ne les injecter que par voie strictement veineuse.

Les abcès se développent au niveau des injections intra-musculaires ; ils sont malheureusement trop fréquents, même avec des solutions isotoniques.

b) **La stibio-intoxication** : Les phénomènes de stibio-intoxication se distinguent des phénomènes de stibio-résistance en ce qu'ils « sont proportionnels aux doses et identiques pour une même substance avec des sujets différents » (Tzanck).

Nous avons déjà décrit au chapitre précédent leurs conditions d'apparition. Nous nous bornerons, ici, à rappeler leurs caractères cliniques. Soulignons, avant de les décrire, que ces signes, à l'inverse des signes d'intolérance, s'installent d'une façon progressive.

La température devient irrégulière avec de grands accès

pseudo-palustres. Ce symptôme est constant ; il a une grande valeur et constitue quelques fois, à lui seul, le tableau clinique.

L'état général s'aggrave ; l'asthénie est extrême, la pâleur est impressionnante et le *laboratoire* montre une chute brutale du taux des hématies et des leucocytes avec exceptionnellement agranulocytose.

Une toux coqueluchoïde apparaît, accompagnée ou non de vomissements, sans que l'on puisse noter dans la plupart des cas de signes stéthacoustiques.

Les accidents hémorragiques sont très fréquents (2 fois sur 3 pour nos observations : Obs. 135 et 142) sous forme de purpura, d'hémorragies muqueuses (hématémèses et méloëna, comme dans l'observation 142).

Des éruptions cutanées diverses (echtyma stibié) peuvent être notées.

Il n'est pas rare non plus d'observer *de brusques modifications dans le volume de la rate et du foie* : soit réaccroissement brutal, alors que ces organes avaient réagi jusque-là favorablement au traitement (Obs. 135) ; soit même rétrocession brutale suivie de mort.

Plus rarement, on peut voir des *gangrènes* amygdaliennes ou buccale. Un de nos malades (Obs. 195) nous fit une gangrène de l'extrémité de l'index droit, suivie d'élimination. Nous ne savons si cet incident doit être mis sur le compte de la médication stibiée.

Enfin, il faudra toujours explorer *l'état des reins* qui, en dehors de manifestations apparentes telles que les œdèmes (anasarque : Obs. 135) et l'oligurie, peuvent être atteints de façon discrète. On recherchera donc l'albuminurie et la cylindrurie (Obs. 170).

Cette intoxication stibiée peut être MORTELLE (2 décès sur 3 pour nos observations).

Lorsqu'elle est accusée, il faut interrompre le traitement et recourir à la médication adjuvante. Mais « nous avons observé que, dans un nombre important de cas particulièrement rebelles, il faut arriver jusqu'à la production de cet état d'intoxication si l'on veut venir à bout de la maladie, qui avait résisté jusque-là à l'administration de doses plus prudentes de médicament » (Giraud).

c) **La stibio-intolérance** est redoutable. Elle est aussi imprévisible. A l'opposé des phénomènes de stibio-intoxication, les phénomènes de stibio-intolérance apparaissent, non d'une façon progressive, mais d'une façon brutale. Cette intolérance peut être consécutive à l'absorption de doses élevées de médicament, alors même

que le traitement avait une action favorable sur l'évolution de la maladie. Mais elle peut se produire lors de l'absorption des premières doses, même les plus minimales. Les accidents d'intolérance ne sont donc pas proportionnels aux doses ; de plus, ils sont essentiellement variables pour une même substance et le facteur individuel joue un rôle primordial. Ces caractères permettent de les distinguer des accidents d'intoxication. Ajoutons qu'ils seraient plus fréquents avec certains produits qu'avec d'autres, les produits avérés toxiques étant plus souvent que les autres à leur origine. L'intolérance a enfin l'inconvénient de déterminer une résistance secondaire au traitement (Obs. 146, 167, 169, 192).

Les accidents précoces ou primitifs surviennent au début de la maladie. Ils seraient dus, soit à une susceptibilité particulière des sujets vis-à-vis de l'antimoine, une idio-syncrasie, soit à un kala-azar évoluant depuis longtemps sans traitement et ayant affaibli l'organisme. Il faut les distinguer des accidents de la phase négative du traitement, où il y a exacerbation de tous les signes de la maladie ; cette phase ne dure que quelques jours et est suivie d'une amélioration.

Les accidents secondaires et tardifs sont les plus habituels. On peut les voir survenir lorsqu'on élève trop vite la posologie. Il est fréquent de voir mal tolérée une certaine dose, alors que des doses inférieures, plusieurs fois répétées, et dont la somme représente une quantité supérieure d'antimoine, sont supportées sans incidents (Obs. 169 et 191). Ce qui prouve que ce fait relève bien de l'intolérance et non de l'intoxication stibiée.

Au point de vue séméiologique on observe :

Une hyperthermie, accompagnée ou non, chez le nourrisson, de convulsions. La température s'élève, soit brusquement, soit d'une façon progressive pour atteindre un chiffre élevé : 40°, 41°. On peut ainsi noter des poussées isolées après chaque injection.

Des accidents respiratoires : Une toux coqueluchoïde tenace ; elle peut persister avec de rares rémittences, pendant toute la durée du traitement (Obs. 195).

Des étternuements répétés (Obs. 141).

De la dyspnée, souvent « sine materia », traduisant l'effet de l'antimoine sur le noyau du Vague. A l'auscultation, on relève parfois quelques râles sous-crépitaants fins aux deux bases pulmonaires. Brahmachari et Giraud ont insisté d'ailleurs sur la possibilité

du développement de congestions pulmonaires nettement caractérisées, sous l'influence du traitement.

Des accidents digestifs : Une saveur métallique au moment de l'injection, suivie ou non de : vomissements répétés, tenaces, quelques fois incoercibles — ils seraient d'origine bulbaire — de la diarrhée.

Des accidents circulatoires : De la tachycardie ; des lipothymies s'accompagnant d'une pâleur extrême ; de la rougeur ou de la cyanose de la face — elles accompagnent la toux coqueluchoïde — des œdèmes (Brahmachari).

Des accidents cutanés en général de type bulleux. Il s'agit très souvent de pemphigus (Obs. 190) comme l'a montré Poinso. Plus rarement, cette éruption est prurigineuse et revêt les caractères d'un prurigo strophulus (Obs. 166).

Des accidents hémorragiques.

Des douleurs abdominales siégeant dans les régions hépatiques et spléniques, accompagnées ou non d'une augmentation de volume de ces organes.

Soit enfin, *des douleurs rhumatoïdes* (Brahmachari).

D'après leur moment d'apparition et leur gravité, on peut distinguer :

— *Une forme bénigne.* Elle survient immédiatement au moment de l'introduction du médicament dans l'organisme, la voie d'introduction étant, rarement la voie intra-musculaire, et presque toujours la voie intra-veineuse, surtout chez l'enfant où l'on est obligé de pousser très vite les injections. Les accidents sont relevés quelques minutes à quelques heures après celles-ci. Ils disparaissent, habituellement au bout de quelques secondes, exceptionnellement au bout de trois quarts d'heure (Obs. 141). Ils sont souvent isolés, ne se reproduisant pas au cours du traitement. On les évite facilement en poussant très lentement l'injection, après avoir aspiré à plusieurs reprises le sang dans la seringue. Ces accidents sont constitués habituellement par une hyperthermie fugace, une sensation de saveur métallique dans la bouche, une toux coqueluchoïde avec congestion ou cyanose de la face, des vomissements ou de la diarrhée. Ils rappellent les crises nitritoïdes. Comme l'ont dit Renault et P.-L. Lévy : « L'enfant est étonné, pâle ; quelques instants plus tard, il vomit, puis sa face rougit, une toux quinteuse apparaît avec ou sans dyspnée ».

Dans certains cas, on observe isolément un accès fébrile le soir de l'injection, ou quelques lipothymies lors de l'injection même.

— *Une forme grave*, qui se termine souvent par la mort. Cette forme, dans la plupart des cas monosymptomatique, est très fréquente chez le nourrisson. L'exitus survient au cours d'un syndrome pâleur-hyperthermie, accompagné ou non de convulsions (Obs. 160 et 181).

— *Une forme tenace*. Les accidents d'intolérance se reproduisent à chaque injection et le sujet, lors des séries, est dans « un véritable état de mal d'intolérance » (Obs. 192).

— *Une forme retardée*. Les manifestations d'intolérance ne se produisent que 24 à 48 heures après l'introduction, le plus souvent musculaire, du médicament dans l'économie (Obs. 141 et 166). Tous les accidents, cités plus haut, peuvent être relevés ; mais on observe, principalement de la diarrhée, des vomissements (Observation 183), ou des éruptions cutanées (Obs. 153, 166 et 190).

2°) AVEC LA DIAMIDINE :

Nous n'avons jamais relevé *d'accidents locaux*. Les injections intra-musculaires sont peu douloureuses. Elles ne déterminent jamais d'abcès, tout au plus quelques nodules un peu lents à se résorber dans les jours qui suivent.

Aux doses thérapeutiques, nous n'avons jamais noté *d'accidents d'intoxication*.

Les seuls incidents observés paraissent relever de *l'intolérance* :

Le malade de l'observation 196 a présenté un prurigo, à la fin de la première série du traitement.

Le malade de l'observation 197 a présenté, au cours de la deuxième série du traitement, à trois reprises, des crises sudorales intenses, accompagnées d'un érythème rosé scarlatiniforme.

III) LES CAUSES D'ECHEC

Celles-ci paraissent relever :

1) **De l'intensité de l'infection leishmanienne** : Les cas avec syndrome hémorragique (Obs. 162) ; les cas avec œdèmes — qui paraissent souvent plus liés aux troubles du métabolisme des protéines qu'à une atteinte rénale (Obs. 194) — sont particulièrement rebelles au traitement.

2) **De l'ancienneté du cas** (Obs. 181).

3) **Du terrain** : Enfants débiles (Obs. 152), hypotrophiques, rachitiques, hérédo-syphilitiques.

L'imperméabilité rénale est une source de difficultés pour la conduite du traitement ; il faut être excessivement prudent dans l'emploi des doses, car on atteint rapidement, chez de tels malades, le seuil de l'intoxication.

4) **Des affections intercurrentes** : Il faut envisager :

A. — Leur action sur l'infection leishmanienne.

a) *Certaines*, paraissent avoir un effet favorable. Giraud et Poinso ont remarqué depuis longtemps que la fièvre et la splénomégalie de leurs malades subissaient, après leur survenue, une régression parfois notable. La fièvre, tout spécialement après une exacerbation lors de leur éclosion, peut céder définitivement. On invoque, pour expliquer cette action, une réactivation possible, un rôle pyrétogène et activant vis-à-vis de la leucopoïèse.

Les affections qui agissent le mieux sur la fièvre et la splénomégalie des leishmaniens sont, en effet, des affections fortement pyrétogènes, comme l'érysipèle (Obs. 169), les abcès (Obs. 166), les otites (Obs. 164), les oreillons (Obs. 140).

Les fièvres éruptives, aussi, peuvent déterminer des effets analogues (rougeole : Obs. 186 et 199).

Mais, si l'on peut enregistrer exceptionnellement une guérison définitive, ces effets, il faut bien le souligner, ne sont la plupart du temps que transitoires et les rechutes, en l'absence de traitement, sont loin d'être exceptionnelles.

b) *D'autres* affections intercurrentes, aiguës ou subaiguës comme la diphtérie et surtout la coqueluche (Obs. 141 et 177), ou mieux encore, chroniques comme la tuberculose, la syphilis, ne paraissent avoir aucun effet sur l'infection leishmanienne. Elles ont, par contre, une influence nettement défavorable sur l'évolution de la maladie, du fait du retentissement énorme qu'elles ont sur l'état général des malades.

B. — Ceci nous amène à envisager, en définitive, non plus l'effet temporaire déterminé par ces affections intercurrentes sur les signes de leishmaniose viscérale, mais leur influence directe ou indirecte sur l'évolution ultérieure de la maladie.

On peut dire que, dans l'ensemble des cas, leur survenue est un élément plutôt fâcheux pour le pronostic.

La plupart de ces maladies obligent le médecin à suspendre provisoirement le traitement spécifique ; d'où perte d'un temps précieux pour la conduite de la cure et possibilité d'apparition ultérieure d'une stibio-résistance caractérisée.

Les unes diminuent la résistance du sujet. Les autres, il est vrai, sont susceptibles d'écourter l'évolution de la maladie ; mais en dépit des améliorations passagères relevées, cette évolution — les statistiques de Giraud et Poinso le démontrent — se fait dans la moitié des cas vers la mort, du fait de l'apparition d'une complication, pulmonaire le plus souvent.

CHAPITRE IV

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT

Des notions précédemment données, nous pouvons maintenant déduire la conduite à tenir pour traiter un malade atteint de kala-azar.

I) CONDUITE D'UNE CURE NORMALE

La première question qui se pose, après avoir évalué par l'interrogatoire l'ancienneté du cas et apprécié par l'examen la profondeur de l'atteinte viscérale et l'intégrité des fonctions rénales est :

A. — Le choix du produit

Le produit idéal doit être : peu toxique ; ne point provoquer d'intolérance ; s'éliminer assez vite ; présenter une action rapide et efficace sur les parasites.

a) Le produit souverain demeure l'*uréastibamine*. Malheureusement, il est, dans les circonstances actuelles, introuvable.

b) Le *néostibosane* est également un bon produit tout en lui étant inférieur. Il est plus toxique, donne plus de manifestations d'intolérance, moins efficace. Il a, par contre, l'avantage d'être utilisable par voie musculaire. Mais il est aussi assez difficile de se le procurer actuellement.

c) Le *pentastib*, produit vétérinaire, paraît être un bon produit de substitution. Sa formule est d'ailleurs très voisine de celle du néostibosane. Il s'avère à l'usage aussi efficace que celui-ci, mais il est peut-être un peu plus toxique et plus difficile à manier. Rappelons que nous ne l'avons utilisé jusqu'alors que par voie veineuse (la voie musculaire ayant été employée chez le chien sans incident). On se procure très facilement ce produit.

d) Le *stibyal*, un peu plus toxique, s'éliminant beaucoup plus lentement, est surtout très difficile à manier. Aussi est-il moins recommandable.

e) Enfin, la *diamidine*, composé peu toxique, ne provoquant pas d'intolérance, très facilement maniable, efficace, injectable par voie musculaire est à recommander. Nous la préférons aux antimoniés de substitution. Peut-être remplacera-t-elle un jour les composés stibiés en vogue eux-mêmes.

B. — Voie à utiliser

Une seule vraiment efficace (tout au moins pour les composés stibiés) : LA VOIE INTRA-VEINEUSE.

Les injections sont pratiquées loin des repas mais il est inutile que le malade soit complètement à jeun. On évitera par les procédés classiques — dilution soigneuse du produit dans le sang, injection poussée lentement, adrénaline avant l'injection — des accidents immédiats graves d'intolérance.

Avec la voie veineuse l'élimination est rapide. Par conséquent nous risquerons moins l'accumulation avec la menace d'une stibio-intoxication aiguë par mobilisation soudaine dans l'économie d'une quantité importante d'antimoine accumulée dans les masses musculaires profondes.

Enfin la voie veineuse expose moins à la stibio-résistance.

On ne doit recourir à LA VOIE INTRA-MUSCULAIRE qu'en cas d'impossibilité (veines inutilisables, enfants très jeunes). Rappelons que les injections, même isotoniques, sont souvent douloureuses, caustiques et susceptibles de déterminer de volumineux abcès de la fesse.

Nous faisons — cela va de soi — une exception pour la *diamidine*, composé uniquement injectable par voie musculaire et sans aucun inconvénient.

C. — Posologie

Si l'on veut reprendre un vieil adage, le traitement, pour être actif, doit agir : VITE, FORT ET LONGTEMPS.

VITE ET FORT, telles sont les conditions que doit remplir le traitement d'attaque.

LONGTEMPS, telle est la condition que doit remplir le traitement d'entretien.

a) Il faut agir VITE, si l'on ne veut pas se trouver en présence de ces états irréductibles avec cachexie, si fréquents chez l'enfant. On comprend donc aisément l'importance d'un diagnostic précoce. Il faut agir vite pour éviter l'accoutumance ; pour cela, ne pas être trop timoré et après avoir tâté la susceptibilité des malades, passer rapidement à des doses élevées.

b) Il faut frapper FORT. Il est indispensable d'atteindre rapidement « la capacité optima curative » et de la maintenir à ce taux. Pour cela, il est indispensable d'employer des doses fortes. On est quelques fois obligé, pour juguler un parasite rebelle, d'atteindre les limites de la stibio-intoxication ; mais, heureusement, de telles doses sont très souvent remarquablement tolérées et sans le moindre inconvénient, surtout chez l'enfant. Pour réaliser un traitement énergique, il est indispensable de rapprocher dans la limite de tolérance, les injections et les séries — ce que l'on peut se permettre aisément lorsqu'on utilise des produits peu toxiques et d'élimination rapide (Diamidine). Les injections, que nous répéterons plusieurs fois par dose (deux à trois fois pour les doses faibles, huit à onze fois pour les doses fortes) se feront trois fois par semaine avec repos hebdomadaire. Il est préférable de s'abstenir des injections quotidiennes. Les séries seront de 12 à 20 injections et espacées de quinze jours à un mois, selon les composés utilisés.

c) Il faut agir LONGTEMPS, pour éviter les rechutes toujours possibles. Pour cela, il importe, malgré une évolution favorable, de ne pas interrompre trop tôt le traitement. On ne saurait trop insister sur l'importance d'un traitement régulier et d'une seule tenue. On observe, lorsque ces conditions pourtant évidentes ne sont pas observées, une résistance sérieuse au traitement (Obs. 140) ou des rechutes (Obs. 132). Il paraît donc utile d'instituer au moins deux et, la plupart du temps, trois séries de traitement.

D. — Quand faut-il interrompre définitivement le traitement ?

Nous ne rappellerons pas l'opinion de D'Ælsnitz, déjà citée au chapitre précédent.

Pour Giraud, il faut interrompre le traitement « lorsque la chute de température est complète et régulière depuis deux à trois semaines » ; mais à la condition que le malade soit placé « sous une surveillance médicale régulière pendant plusieurs mois pour dépister une rechute toujours possible. En cas de réascension ther-

mique, non expliquée par une affection intercurrente, il faut reprendre sans hésitation le traitement ». Il paraît d'ailleurs toujours recommandable de faire une série de consolidation, même en l'absence d'un retour offensif de la maladie.

Nous renvoyons au chapitre II pour la posologie particulière de chaque médication.

Enfin, la guérison obtenue, il faut reprendre le traitement adjuvant, qu'il est d'ailleurs souvent utile d'intercaler entre les séries de traitement. On administrera des vitamines A et C ; on instituera des séries de rayons ultra-violets, de biocholine ; on enverra le malade en convalescence à la campagne.

II) CONDUITE D'UNE CURE D'UN CAS COMPLIQUE

Les complications observées peuvent relever :

A. — De la gravité du cas :

Soit gravité du fait de *l'infection leishmanienne* ;

Soit gravité du fait de *l'ancienneté du cas*.

Ce sont des cas habituellement très résistants au traitement et où l'organisme présente une très grande susceptibilité. Il faut prévenir les manifestations d'intolérance et éviter la résistance au traitement.

Il faut donc attacher ici une importance extrême au choix du produit. L'uréastibamine est le produit de choix. Il faut élever rapidement les doses pour éviter l'accoutumance, et atteindre des doses limites. Il faut agir par voie veineuse et rapprocher au maximum les séries. Qu'importe si l'on atteint le seuil de l'intoxication stibiée.

De plus, la médication adjuvante a un rôle non négligeable ; qu'elle se propose de déclencher une réactivation — arsenicaux — ou de favoriser la fixation de l'antimoine — extraits hépatiques (D'Elsnitz) — cystéine (Launoy) — adrénaline (Ascoli).

On doit accorder un rôle primordial aux transfusions sanguines (Giraud). Il faut faire de petites transfusions (30 à 50 ccs) répétées (trois habituellement) au début et à la fin de chaque série. Cette méthode donne des résultats remarquables en cas d'anémie extrême chez les tout petits.

B. — De la déficience organique

Cette déficience peut être la conséquence de l'infection leishmanienne. Nous retrouvons alors le cas précédent.

Elle peut être aussi *antérieure à l'infection leishmanienne* : il s'agit alors d'enfants rachitiques, débiles, prématurés le plus souvent (Obs. 152, 186, 190, 194). On doit se méfier chez de tels malades de la stibio-intoxication et instituer un traitement de fond indispensable : Rayons U V — vitamines A et C — biocholine — transfusions sanguines.

Il peut s'agir aussi de *débilité rénale* (Obs. 156, 186). Le traitement stibié n'est pas contre-indiqué dans ce cas, surtout si la néphrite est d'origine leishmanienne (Jemma). Ici encore, le choix du produit est capital. On doit proscrire des composés tels que les sels minéraux et même le pentastib, qui sont d'élimination lente. Il faut en effet tenir compte du fait, qu'avec une perméabilité rénale diminuée, il y a tendance à l'accumulation stibiée. « *La capacité antimoniée optima curative* » est rapidement atteinte ; donc il faut instituer des doses prudentes, peu élevées, et espacer le plus possible les injections et les séries pour éviter l'intoxication stibiée.

La Diamidine semble, dans un pareil cas, être le produit de choix, car elle s'élimine vite et ne paraît toxique ni pour l'organisme ni pour le rein.

Il est enfin des cas, où le traitement est conditionné par une autre déficience organique locale. Nous voulons parler de malades (nourrissons) où *la voie veineuse n'est pas utilisable*. On est alors obligé, faute de mieux, d'avoir recours aux injections intramusculaires ; nous préconisons le néostibosane ou la diamidine.

C. — Du traitement

Ces complications peuvent souvent être évitées par une bonne technique. Elles paraissent en tous cas exceptionnelles avec la diamidine.

a) STIBIO-INTOXICATION.

Rappelons qu'il est, dans certains cas de leishmaniose rebelle, nécessaire d'atteindre des doses subtoxiques.

Mais en présence d'une stibio-intoxication caractérisée, une seule conduite s'impose : *l'arrêt du traitement stibié*. On institue alors le traitement adjuvant. On reprendra par la suite la cure avec

un produit moins toxique et — ce qui est préférable — avec un produit non stibié. Il faut noter que la guérison peut survenir, quelques fois, avant la reprise du traitement.

b) INTOLÉRANCE.

Les accidents immédiats, habituellement bénins, peuvent être évités par les *précautions habituelles* (injections lentement poussées — bien diluées — précédées d'administration d'adrénaline). Ils sont souvent isolés. S'ils se répètent trop : il faut *espacer les injections* et surtout *diminuer les doses* (Renault et P.-L. Lévy). Cette mesure peut suffire. Nous avons observé deux malades qui présentaient des accidents d'intolérance, chaque fois que l'on essayait de dépasser la dose de 15 cgrs de néostibosane (Obs. 169 et 191). Ces accidents cessaient si l'on se maintenait à ce taux. Giraud recommande la balnéothérapie, excellent remède contre l'hyperthermie chez l'enfant. On peut essayer aussi des *médications désensibilisantes* : Vitamine C, extraits hépatiques, hyposulfite de soude intraveineux. Les toni-cardiaques, les anti-chocs (Ephédrine, Polycampho-sulfonates) seront utiles. Le meilleur traitement paraît être encore les *transfusions sanguines*. On peut aussi changer de voie d'introduction et, lorsque les phénomènes d'intolérance surviennent avec la voie veineuse, *recourir à la voie intra-musculaire*. Il vaut mieux encore, lorsque ces phénomènes revêtent un caractère sérieux, *arrêter le traitement et instituer le traitement adjuvant*. On reprendra, trois semaines après, la cure sous la forme d'un nouveau composé stibié moins toxique ou — ce qui est mieux encore — on aura recours à la diamidine.

c) RÉSISTANCE AU TRAITEMENT.

On peut quelquefois l'éviter en suivant scrupuleusement les règles édictées plus haut. Mais elle est, aussi, souvent inévitable, même avec une technique rigoureuse.

Il faut, devant de pareils phénomènes, arrêter temporairement le traitement pour y substituer la thérapeutique adjuvante. Trois semaines plus tard, on reprendra la cure stibiée. *Il est indispensable d'utiliser la voie veineuse*. Il est bon de *changer de produit et de pousser le traitement* plus que ce qu'on ne l'avait fait jusqu'alors : on élèvera les doses, on rapprochera le plus possible les séries, jusqu'à atteindre les limites de l'intoxication. Ce n'est souvent qu'à ce prix, que l'on pourra se rendre maître d'un parasite rebelle. On pourra enfin recourir à la diamidine.

Nous voudrions, pour terminer, parler de certains cas, bien particuliers, où la résistance au traitement paraît justiciable de la *splénectomie* :

— Souvent, sans que l'on puisse vraiment parler de résistance au traitement — le malade paraît en effet présenter des tests suffisants de guérison — il persiste pendant longtemps une rate scléreuse, d'une dureté caractéristique, et qui n'a aucune tendance à régresser. Chez de tels malades, la splénectomie paraît indiquée.

— Mais il arrive aussi, fréquemment, qu'une rate stationnaire constitue un foyer de leishmaniose que seule la chirurgie puisse supprimer. Il semble qu'après splénectomie, la stérilisation des autres foyers d'infection soit plus facilement obtenue par le traitement médical (Obs. 192). La splénectomie n'est évidemment à conseiller, qu'après avoir épuisé les ressources thérapeutiques dont on dispose, et seulement si l'état du sujet le permet. Elle sera pratiquée avec les précautions indispensables indiquées au chapitre du traitement adjuvant.

D. — D'une affection intercurrente

Nous avons vu plus haut, qu'en dépit de quelques améliorations passagères survenues à leur occasion, l'apparition d'affections intercurrentes est un facteur de gravité pour le pronostic.

Ces affections sont susceptibles de déterminer la mort, soit de leur propre fait, soit du fait d'une complication, pulmonaire le plus souvent, dont elles favorisent nettement l'éclosion.

Elles retentissent également, d'une façon sérieuse, sur l'état général des malades dont elles diminuent la résistance.

Enfin, elles ont l'inconvénient d'obliger le médecin à suspendre provisoirement le traitement spécifique. On perd ainsi un temps précieux pendant lequel la maladie continue à évoluer ; il y a de plus accoutumance du parasite à la drogue — ce qui expose à une résistance ultérieure au traitement.

Certaines maladies mêmes peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques délicats ; telle la coqueluche, qui peut en imposer à ses débuts pour de simples manifestations d'intolérance. On est alors hésitant, ne sachant s'il faut continuer ou interrompre le traitement.

— *La conduite à tenir en présence d'une affection intercurrente, venant se greffer sur l'évolution d'un kala-azar est la suivante :*

Il faudra, avant tout, se mettre à l'abri d'une complication, le

plus souvent pulmonaire, par des mesures prophylactiques rigoureuses et au besoin par l'hémothérapie préventive. On isolera les enfants atteints de maladies contagieuses. Cette mesure s'impose doublement : tout d'abord pour éviter la contagion à leurs voisins de lit ; mais aussi pour que ces derniers, par un échange de mauvais procédés, ne les exposent à une surinfection pulmonaire exogène, à laquelle sont si sensibles ces petits leishmaniens.

La cure stibiée sera suspendue le moins de temps possible.

On mettra en œuvre la thérapeutique adjuvante pour stimuler les défenses de l'organisme (Transfusions — Rayons Ultra-Violets — Biocholine).

On instituera un traitement spécifique vis-à-vis de ces affections intercurrentes (Sulfamidothérapie — Traitement anti-syphilitique, etc...) et de leurs complications possibles. Les complications pulmonaires seront justiciables des sulfamides et des transfusions, les otites de la paracentèse...

Nous ne reviendrons pas d'ailleurs sur la thérapeutique de ces complications, déjà envisagée au chapitre du traitement adjuvant.

CHAPITRE V

EXPERIMENTATION THERAPEUTIQUE

I — OBSERVATIONS RESUMEES

Pour les observations antérieures au n° 132, voir thèses: du docteur Marie Coulange, Montpellier 1931; du docteur Joseph Haïm, Marseille 1935.

OBSERVATION N° 132 (GIRAUD). — Cas stibio-résistant avec rechute deux ans après arrêt du traitement. Guérison.

Can... Alexandre: vu le 17 décembre 1932 à l'âge de 20 mois. Début il y a cinq jours par température élevée, toux, coryza.

Examen : Enfant pâle; rate ombilicale; foie déborde de trois travers de doigt.

Examen de sang : Globules rouges : 2.080.000; globules blancs : 9.200 ; poly : 72; lympho : 26; mono : 4.

Formol-gélification: gélification instantanée; opacification en 10'.

Ponction de rate: Présence de *Leishmania*.

Traitement: Néostibosane intra-musculaire: *première série* de 8 injections à 5 et 10 ctgs en décembre; *deuxième série* de 6 injections de 5 à 10 ctgs en février 1933.

En février : Température persistante, rate inchangée; puis en avril sans autre traitement, amélioration progressive. Poids : 14 kilos 400.

Très bon état jusqu'à décembre 1934. A cette époque, la température remonte à 39°. Toux; l'abdomen augmente de volume.

En janvier 1935: Bon aspect général, poids: 17 kilos 300. Rate palpable: deux travers de doigt.

Examen de sang: Globules rouges, 4.800.000; globules blancs, 7.600; poly, 50; éosino, 2; mono, 9; lympho, 39.

Formol-gélification : Opacification et gélification légère en 24 heures. **Guérison.**

OBSERVATION N° 133 (GIRAUD et CASTELLI). — Stibio-intolérance légère. Guérison.

Ferr... Jeanne. Vue le 23 février 1935, à l'âge de 10 ans. Début il y a trois mois par « fièvre intestinale ». Température élevée à grandes oscillations, sueurs abondantes, amaigrissement, pâleur; l'abdomen augmente de volume.

Contact avec un chien.

Examen : Rate sous-ombilicale : 19 centimètres $\frac{1}{2}$. Foie, 4 travers de doigt : 16 centimètres.

Examen de sang : Globules rouges, 2.500.000 ; globules blancs, 4.800 ; poly, 30 ; mono, 5 ; lympho, 65.

Formol-gélification : Opacification et gélification complètes en 5'. Peptonate nettement positif.

Ponction de tibia : rares leishmania.

Traitement : Uréastibamine intra-veineuse. *Première série* en février de 12 injections à 3 ctgs, 5 ctgs, 6 ctgs, 7 ctgs, 8 ctgs. Très bon état. Rate à peine palpable. Foie : 1 travers de doigt.

A présenté une éruption sur les membres inférieurs = Manifestation de stibio-intolérance.

On reprend en avril une *deuxième série* de 12 injections d'Uréastibamine à 5, 6, 7 ctgs.

Apyrexie, très bon état : a pris 1 kilo en un mois ; rate percutable sur trois travers de doigt.

Examen de sang : Globules rouges, 3.800.000 ; globules blancs, 5.800 avec 58 poly.

En juin, *troisième série* de 8 injections d'Uréastibamine à 5, 6, 7 ctgs.

En octobre, apyrexie complète ; formol-gélification : négative après 24 heures.

Guérison.

OBSERVATION N° 134 (GIRAUD). — Cas traité tardivement. Guérison.

Vassilac... Georges. Vu le 19 avril 1935, à l'âge de 3 ans ½. Début il y a six mois par accès fébriles, à horaire irrégulier, de courte durée.

Contact avec un chien présentant des lésions cutanées.

Examen : Enfant pâle. Température à grandes oscillations. Poids : 14 kgs 500. Rate atteint la fosse iliaque droite : 22 cms. Foie : 4 travers de doigt : 11 cms ; ganglions du volume d'un pois.

Examen de sang : Globules rouges, 2.418.000 ; globules blancs, 2.200 avec 27 poly.

Formol-gélification : gélification et opacification en 8'. Peptonate nettement positif. *Ponction de tibia* : très nombreux leishmania.

Traitement : *Première série* en avril, de 15 injections intra-veineuses d'Uréastibamine à 5, 6 et 7 ctgs.

La température est en baisse, mais apparition en juin d'un syndrome hémorragique et de râles sous-crépitaux aux deux bases.

En juillet : *deuxième série* d'Uréastibamine à 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ctgs. Total : 12 injections. Très bon état général. Rate : 17 cms. Foie : 3 travers de doigt.

En août : *première série* d'injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10 et 15 ctgs : 9 injections. Le malade a repris 1 kilo. Rate : 12 cms.

En octobre : *deuxième série* de 9 injections de Néostibosane à 5, 10 et 15 ctgs. Le malade est revu en juin 1938 : excellent état général ; bien coloré ; rate non palpable, percutable sur 3 travers de doigt.

Guérison.

OBSERVATION N° 135 (GIRAUD, BOCCA et GEYER). — Cas de stibio-intoxication grave. Décès.

Fab... Yves. Vu le 9 septembre 1935, à l'âge de 5 ans.

Début il y a deux mois par troubles digestifs. Depuis dix jours, température à 38° 5, sueurs nocturnes, toux avec dyspnée, augmentation du volume de l'abdomen.

Contact avec des chiens.

Examen : Bel enfant, un peu pâle, dyspnéique. Poids : 17 kilos. Rate ombilicale : 16 cms. Foie : 4 travers de doigt : 13 cms ½.

Examen de sang : Globules rouges, 4.180.000 ; globules blancs, 3.900 avec 42 poly et 37 mono. *Formol-gélification* : négative. *Ponction de rate* : rares leishmania.

Traitement : en septembre : *première série* de 12 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10 et 15 ctgs.

La température est en baisse ; l'enfant transpire moins ; la toux a disparu ; l'appétit reparait.

Apparition de purpura, prédominant au niveau de la face et du cou. Signe du lacet positif.

En novembre, *deuxième série* de Néostibosane à 5 et 15 ctgs. En décembre, la température remonte. Etat général mauvais : anémie très accusée, dyspnée, râles bronchiques. La rate augmente de volume : 23 cms, ainsi que le foie : 16 cms. On interrompt le traitement Par la suite, face bouffie, purpura généralisé.

En janvier 1936 : augmentation du poids : 20 kilos (œdèmes). Apparition d'ascite et d'hydrocèle. La température oscille autour de 39°.

Examen de sang : Globules rouges, 2.800.000 ; globules blancs, 16.000 avec 10 poly. Temps de saignement : 13'. Temps de coagulation : 9' avec irrtractilité du caillot et hémolyse partielle. *Formol-gélification* négative. *Peptonate douteux*.

Traitement : Transfusions.

Le 26 janvier 1936, **décès** dans l'anasarque.

OBSERVATION N° 136 (GIRAUD). — Cas moyen, guérison par le Néostibosane.

Dup... Raymond. Vu le 30 juillet 1935, à l'âge de 4 ans. Début il y a deux mois par fièvre vespérale, vomissements, douleurs erratiques.

Examen : bon état général. Rate ombilicale. Foie : 1 travers de doigt. Température : 38° 5.

Examen du sang : Globules rouges, 3.040.000 ; globules blancs, 3.000, avec 37 poly. *Formol-gélification négative*. *Ponction de tibia* : rares leishmania.

Traitement : En août : *première série* de 10 injections intra-veineuses d'Uréas-tibamine à 3, 4, 5, 6, 7 ctgs. En septembre, on poursuit le traitement par une *première série* de 9 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10 et 15 ctgs. La température est en baisse. Etat général amélioré. En octobre : la rate ne mesure plus que 10 cms. On pratique une *deuxième série* de 12 injections de Néostibosane à 5, 10, 15 et 25 ctgs. La température est stabilisée autour de 37°. Signe du lacet légèrement positif.

En janvier 1936, le malade a repris 1 kilo ; la rate est palpable sur 2 travers de doigt. On refait une *troisième série* de 17 injections de Néostibosane à 5, 10 et 15 ctgs.

En mars, la rate n'est plus palpable. Le malade est revu en juin : excellent état général. Poids, 17 kilos ; rate non perceptible.

Guérison.

OBSERVATION N° 137 (GIRAUD). — Cas grave compliqué de méningite à pneumo. **Décès.**

Gu... Mireille, vue le 4 août 1935, à l'âge de 29 mois. Début il y a trois mois par température irrégulière, pâleur, toux, douleurs abdominales. Depuis quelques jours : chute pondérale de 200 grammes, inappétence.

Examen : enfant pâle, dyspnéique ; rate occupe la fosse iliaque droite : 18 cms ; foie : 3 travers de doigt : 8 cms ; température : 39°. Poids : 11 kgs 300.

Examen de sang: Globules rouges, 2.080.000; globules blancs, 7.200 avec 45 poly. *Formol-gélification*: opacification et gélification en cinq minutes. *Ponction de rate*: nombreux leishmania.

Traitement : en août : on pratique 2 injections de 3 ctgs d'Uréastibamine par voie intra-veineuse. Cette voie étant inutilisable, on poursuit le traitement par 10 injections de Néostibosane intra-musculaires à 5, 10 et 15 ctgs. Transfusions sanguines. La température ne cède pas; état général stationnaire.

En septembre, on fait 13 injections de Néostibosane à 5 et 10 ctgs après transfusions. La température remonte à 40°: apparition d'un abcès rétro-auriculaire et de râles diffus prédominant au sommet droit; chute pondérale de 1 kilo. A la radio, ombre triangulaire typique de pneumonie, au niveau du sommet droit.

Par la suite, la température persiste; apparition de convulsions et de signes méningés; ponction lombaire : liquide purulent, dans lequel on met en évidence du pneumo.

Le 9 novembre, *exitus*.

OBSERVATION N° 138 (GIRAUD). — Cas de guérison par l'Uréastibamine et le Néostibosane ayant cédé à un traitement très court.

Coll... Agnès, vue le 1^{er} août 1935, à l'âge de 26 mois. Début il y a trois mois, par amaigrissement de 3 kilos, augmentation de volume de l'abdomen avec douleurs dans l'hypochondre gauche.

Examen : enfant très pâle; température 38°; rate occupe la fosse iliaque gauche : 22 cms; foie déborde largement.

Examen de sang : Globules rouges, 3.600.000; globules blancs, 8.000 avec 54 poly. *Formol-gélification*: gélification et opacification en 5'. *Ponction de tibia* négative; *ponction de rate*: nombreux leishmania.

Traitement : en août, essai de traitement par l'Uréastibamine : on pratique 4 injections à 3, 4 et 5 ctgs, mais on est obligé de recourir au Néostibosane intra-musculaire.

Etat général nettement amélioré: rate: 13 cms; foie déborde de 2 travers de doigt.

En mars 1936, formol-gélification esquissée en 24 heures. Peptonate douteux.

La malade est revue en octobre 1936 : excellent état général. La rate est à peine palpable.

Guérison.

OBSERVATION N° 139 (GIRAUD et REYBAUT). — Cas vu tardivement, ayant cédé remarquablement à l'Uréastibamine.

Riz... René, vu le 11 mai 1935, à l'âge de 3 ans. Début, il y a 1 an ½, par fièvre irrégulière, pâleur. *Contact avec un chien* présentant des lésions cutanées.

Examen : rate en équerre, débordant la ligne médiane : 20 cms; foie : 2 travers de doigt : 10 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 2.190.000; globules blancs, 1.600 avec 30 poly. *Formol-gélification* fortement positive.

Traitement: en mai, on pratique une première série de 12 injections d'Uréastibamine par voie veineuse à 2, 3, 4 et 5 ctgs. Amélioration nette.

En juillet, deuxième série de 12 injections d'Uréastibamine à 5, 6, 7 ctgs. Apyrexie; excellent état général.

Examen de sang: Globules rouges, 5.100.000; globules blancs, 12.000 avec 53 poly.

En octobre : rate : 2 travers de doigt : 7 cms $\frac{1}{2}$; foie : 2 travers de doigt : 8 cms. On fait alors *une série de consolidation* de Néostibosane.

Guérison.

OBSERVATION N° 140 (GIRAUD). — Cas stibio-résistant. Guérison.

Isr... Christiane, vue le 25 juillet 1935, à l'âge de 7 ans. Début, il y a deux mois, par température irrégulière, et troubles digestifs. *Contact avec un chien.*

Examen : pâleur légère; température oscillante; rate sous-ombilicale : 21 cms; foie : 2 travers de doigt; quelques ganglions.

Examen de sang : Globules rouges, 3.400.000; globules blancs, 6.400 avec 64 poly. *Formol-gélification*: opacification et gélification complète en 2 heures. *Ponction de tibia*: négative. *Ponction de rate*: rares leishmania.

Traitement: en août, *première série* de 6 injections d'Uréastibamine à 5, 6, 7 ctgs. On poursuit le traitement par une *première série* de néostibosane à 15 ctgs, total : 7 injections.

Bon état général; la température est en baisse; poids : 20 kilos 650; la rate mesure 10 cms.

En août, *deuxième série* de néostibosane: 13 injections à 5 et 15 ctgs.

En décembre : poids : 21 kilos 450. Apyrexie complète; rate : 8 cms.

En décembre: *troisième série* de 18 injections de Néostibosane à 5, 10, 15 ctgs.

Arrêt du traitement: diphtérie intercurrente.

En mars: Après transfusions, on commence une *première série* de 5 injections intra-veineuses de Stibyal à 2 et 3 ctgs.

En avril: *deuxième série* de 12 injections de Stibyal à 2, 3, 4 ctgs.

En juin: *troisième série* de 16 injections de Stibyal à 2, 3, 4, 5 ctgs. Excellent état général; apyrexie; poids : 22 kilos; rate non palpable, mesure 9 cms.

Guérison.

OBSERVATION N° 141 (GIRAUD et CHABERT). — Cas traité tardivement. Stibio-résistant; Stibio-intolérance légère.

Sérop... Raymond, vu le 14 janvier 1935, à l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$. Début, il y a six mois, par fièvre, anémie, troubles digestifs, augmentation de volume de l'abdomen.

Examen: enfant amaigri, teint jaune; poids: 12 kilos; température: 38° 5; rate occupe la fosse iliaque gauche, mesure : 18 cmc; foie déborde largement.

Examen de sang : Globules rouges, 1.380.000; globules blancs, 3.800 avec 40 poly; *ponction de rate*: négative; *ponction de tibia*: très nombreux leishmania.

Traitement: en janvier, *première série* de Néostibosane intra-musculaire: 10 injections à 5, 10 ctgs. La dernière injection est suivie immédiatement de vomissements, éternuements, toux spasmodique; durée: trois quarts d'heure. La température est nettement en baisse. Le teint est plus coloré; le sommeil et l'appétit sont revenus. Poids : 12 kilos 350. Rate inchangée; foie normal.

En mars, *deuxième série* de 10 injections de Néostibosane à 5, 10 ctgs. Répétition des incidents cités plus haut au cours des quatrième et septième injections. Rechute thermique. La rate diminue : 11 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 3.140.000; globules blancs, 6.000 avec 50 poly.

En mai : coqueluche compliquée de congestion pulmonaire.

En juin: *troisième série* de Néostibosane: 10 injections à 5, 10 ctgs. Apyrexie. Poids : 13 kilos. Rate déborde de 3 travers de doigt. Excellent état général. Poids : 14 kilos 800. Rate non palpable.

Examen de sang : Globules rouges, 4.200.000 ; globules blancs, 8.200 avec 62 poly.

Guérison.

OBSERVATION N° 142 (GIRAUD et MONTAGNER). — Cas grave. Décès au cours d'un syndrome hémorragique : stibio-intoxication.

Mik... François, vu le 28 janvier 1936, à l'âge de 21 mois. Début il y a cinq mois par fièvre vespérale.

Examen : Pâleur ; gros ventre : volumineuse hernie ombilicale réductible. Poids : 12 kgs 080 ; température : 39°. Rate transversale : 16 cms. Foie : 7 cms et demi.

Examen de sang : Globules rouges : 3.600.000 ; globules blancs : 6.400, avec 50 poly. Epreuves sanguines normales.

Formol-gélification : positive en 4' 30".

Ponction de tibia : formes douteuses. *Ponction de rate* : leishmania nombreux.

Traitement : En février, *première série* de Fouadine : 9 injections à 1 et 1 cc et demi. La température est en baisse. La rate n'atteint plus l'ombilic. On fait une série de rayons ultra-violets.

En mars, *deuxième série* de Fouadine à 1 cc et 1 cc et demi. Lors de la quatrième injection : température à 40° ; diarrhée. Vers midi, pâleur subite, vomissements sanglants, melœna. **Exitus** vers 23 heures.

Autopsie : ecchymoses au niveau du péricarde. Pas de parasites visibles sur les frottis, par apposition, de prélèvements de rate et de foie.

OBSERVATION N° 143 (GIRAUD et CAILLOL). — Cas de stibio-résistance. Guérison.

Saler... Andrée, vue le 31 janvier 1936 à l'âge de 4 ans et demi. Début il y a un mois par fièvre vespérale, asthénie, anorexie, toux. Contact possible avec un chien. *Deux des frères de la malade ont été atteints de Kala-azar.*

Examen : assez bon état général. Poids : 17 kgs 400. Température à grandes oscillations. Rate : sus-ombilicale : 15 cms. Foie : 8 cms.

Examen de sang : Globules rouges : 2.900.000 ; globules blancs : 6.400, avec 33 poly.

Formol-gélification : opacification en 30' ; gélification en 2 heures.

Ponction de tibia : assez rares Leishmania.

Traitement : En février, *première série* de Stibyal : 14 injections intra-veineuses à 2, 3 et 4 ctgs.

Au cours du traitement : la rate augmente de volume : 23 cms.

En avril et en mai, *deuxième et troisième séries* de 8 et 9 injections de Stibyal à 2, 3 et 4 ctgs.

En juin, on fait une *série de Fouadine* : 9 au total, à 1, 2 et 2 et demi ccs.

La température est oscillante. *Radiothérapie de la rate.*

En août, on institue un *traitement par l'uréastibamine* : 7 injections à 5 et 6 ctgs.

La température cède. La rate rétrocede. De 23 cms elle passe successivement à 19 et 11 cms.

En décembre, l'enfant a pris 2 kilos. Excellent état général. Apyrexie. La rate est à peine palpable.

Elle est revue en juin 1937 : rate à peine percevable. Foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 144 (GIRAUD). — **Cas non traité perdu de vue.**

Bertr... Marie-Louise, vue le 25 janvier 1936 à l'âge de 2 ans et demi. Début par température élevée et irrégulière. Présente un épanchement pleural purulent (pleurotomie ultérieure). *Contact avec un chien.*

Examen: Gros amaigrissement, pâleur. Rate: 17 cms. Foie: 11 cms.

Syndrome pleurétique de la base gauche.

Examen de sang: Globules rouges: 2.870.000; globules blancs: 10.400, avec 66 poly.

Formol-gélification: positive en 2 heures.

Ponction de rate: Nombreux leishmania.

La malade n'a pas été revue.

OBSERVATION N° 145 (GIRAUD et CASSOUTE). — **Cas non traité perdu de vue.**

Tar... Marius. Vu le 21 janvier 1936 à l'âge de 5 ans. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, toux et douleurs abdominales.

Examen: Assez bon état général. Poids: 17 kgs 600. Ne présente pas de fièvre actuellement. Rate: 4 travers de doigt. Foie augmenté de volume.

Examen de sang: Globules rouges: 4.000.000; globules blancs: 58.000, avec 40 poly.

Formol-gélification: début d'opacification en 2 heures, opacification et gélification complète en 12 heures.

Ponction du tibia: positive.

Le malade n'a pas été revu.

OBSERVATION N° 146 (GIRAUD). — **Cas vu tardivement. Stibio-résistance secondaire à une stibio-intolérance caractérisée à l'uréastibamine. Guérison.**

Hinz... Vue le 16 octobre 1935 à l'âge de 42 ans. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière et sueurs abondantes, asthénie, epistaxis et hémorragies gingivales.

Cette femme habite Nancy mais a fait deux séjours successifs dans le Midi en 1934 et 1935.

Examen: Poids: 44 kilos. Température: 38° 5. Rate volumineuse, sus-ombilicale.

Examen de sang: Globules rouges: 4.970.000; globules blancs: 3.400, avec 25 poly.

Ponction de rate: Très nombreux Leishmania.

Traitement: En octobre, *première série* de 11 injections intra-veineuses d'uréastibamine à 5, 10 et 15 centigrammes.

En décembre, *deuxième série* de 11 injections d'uréastibamine. Très bon état général, les sueurs ont disparu, mais il persiste une légère fébricule avec asthénie. La malade a repris cependant trois kilos.

En février 1936, *troisième série* d'uréastibamine à 5, 10 et 15 ctgs. La troisième injection est mal supportée. On est obligé de suspendre le traitement.

En mai 1936, *première série* de Fouadine.

La rate n'est plus perceptible; apyrexie.

Examen de sang: Globules rouges: 5.300.000; globules blancs, 5.800, avec 63 poly.

Formol-gélification négative.

En octobre 1936, *deuxième série* de Fouadine. Excellent été général: apyrexie. Reprise des forces. Augmentation de poids. Examen de sang: absolument normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 147 (GIRAUD et PANCRAZZI). — Cas moyen ayant cédé remarquablement à l'uréastibamine.

Cecc.. Paul, vu le 21 août 1936 à l'âge de 7 ans et demi. Début il y a trois mois par amaigrissement, asthénie, fièvre irrégulière: accès pluriquotidiens avec frissons. Un examen de sang pratiqué aurait permis de déceler du plasmodium Vivax. Traitement par la Quinacrine sans résultat.

Contact avec un chien; a séjourné en Indochine et en Corse.

Examen: Sujet amaigri et pâle. Poids: 20 kilos 200. Température: accès à 40°. Rate sous-ombilicale en équerre: 20 cms. Foie: 10 cms: 2 travers de doigt.

Examen de sang: Globules rouges: 3.400.000; globules blancs: 1.400, avec 31 poly.

Formol-gélification: opacification en 30'; gélification en 3 heures.

Ponction de tibia: Très rares Leishmania.

Traitement: En août, *première série* de 8 injections intra-veineuses d'uréastibamine à 3 ctgs, 5 et 10. Dès la première injection, la température se maintient au-dessous de 37° 5. Bon état général. L'appétit est revenu. Le malade a repris 3 kilos. La rate n'est plus palpable. Le foie est normal. Formol-gélification négative. Peptonate et Takata-ara nettement positifs.

En novembre, *deuxième série* d'uréastibamine. Poids, 24 kilos. Excellent état général. Rate normale. Peptonate douteux.

Guérison.

OBSERVATION N° 148 (GIRAUD). — Cas vu tardivement. Guérison.

Bened... Pascal. Vu le 15 juin 1936 à l'âge de 13 ans. Début il y a un an par amaigrissement, asthénie, sueurs nocturnes, toux et dyspnée, douleurs abdominales; l'abdomen aurait augmenté de volume.

Contact avec chiens.

Examen: Température: accès à 39°. Enfant amaigri et pâle. Tâches rubis.

Rate: Atteint la crête iliaque, déborde la ligne médiane. Foie: 13 cms 5.

Examen de sang: Globules rouges: 3.100.000; globules blancs: 5.600, avec 64 poly.

Formol-gélification positive en 2'.

Ponction de rate: Très nombreux Leishmania.

Traitement: En juin, *première série* de 9 injections intra-veineuses de néostibosane à 10, 20 et 30 ctgs.

Au cours du traitement: épistaxis répétées. La température est en baisse. Bon état général. La rate a diminué de volume: 19 cms 5.

Examen de sang: Globules rouges: 4.000.000; globules blancs: 11.200, avec 52 poly.

En août, *deuxième série* de 8 injections de néostibosane à 20 et 30 ctgs.

En novembre, la rate mesure 12 cms. Bon état général.

Le malade est perdu de vue.

Il est revu par la suite complètement guéri.

OBSERVATION N° 149 (GIRAUD et CONIL). — **Cas sérieux, stibio-résistant.**

Fel... Thérèse. Vue le 5 septembre 1936, à l'âge de 5 ans. Début, il y a trois mois par fièvre irrégulière, pâleur, amaigrissement, augmentation de volume de l'abdomen. *Contact avec chiens* (un abattu). Aurait été piquée par une tique.

Examen: Température: accès à 40°. Poids: 17 kilogs 500. Amaigrissement notable. Tachycardie marquée. Rate verticale, occupe la fosse iliaque gauche: 20 cms. Foie à deux travers de doigt: 10 cms. Ganglions (comme un pois) disséminés.

Examen de sang: Globules rouges: 2.750.000; globules blancs: 4.800, avec 40 poly.

Formol-gélification positive en 10'.

Ponction de ganglion: Leishmania assez nombreux.

Ponction de tibia: Leishmania nombreux. Réaction myéloïde nette.

Traitement: En septembre, *première série* de 9 injections intra-veineuses de néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 30 ctgs.

Température en baisse. Bon état général. Reprise de poids de un kilo. La malade est plus colorée. Rate: 14 cms. Foie: un travers de doigt: 9 cms. Les ganglions ont diminué.

En novembre, *deuxième série* de 11 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

Apyrexie. Bon état général. Rate: 9 cms. Disparition des ganglions.

En janvier 1937, *troisième série* de 9 injections de néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 30 ctgs.

Excellent état. Poids: 19 kgs 500.

Examen de sang: Globules rouges: 4.100.000; globules blancs: 5.600, avec 50 poly.

Formol-gélification négative.

La malade est revue en février 1938. Poids: 21 kilos. Rate non perceptible.

Guérison.

OBSERVATION N° 150 (GIRAUD et F. MONGES). — **Cas sérieux ayant cédé à un traitement assez court.**

Parod... Vue à l'âge de 43 ans, le 16 septembre 1936. Début il y a six mois par accès fébriles, sueurs, frissons, amaigrissement, pâleur, anorexie, diarrhée et pleurodynie. A noter que la région splénique est douloureuse lors des accès.

Il y a deux mois, hystérectomie pour fibrome utérin par le docteur de Vernejoul; bonnes suites opératoires.

Contact avec un chien.

Examen: Température: 39° par accès. Poids: 49 kgs. Rate ombilicale: 4 à 5 travers de doigt. Foie: 1 à 2 travers de doigt.

Examen de sang: Globules rouges: 2.700.000; globules blancs: 1.000, avec 39 poly.

Peptonate positif. Takata-Ara positif.

Ponction de rate: Quelques Leishmania.

Traitement: En septembre, *première série* de 14 injections de néostibosane intra-veineux à 20, 25 et 30 ctgs.

La température est en baisse.

En novembre, *deuxième série* de 14 injections de néostibosane à 20, 25 et 30 ctgs.

Apyrexie. Excellent état général. Poids: 64 kgs 400. Rate non palpable.

Examen de sang: Globules rouges: 3.400.000; globules blancs: 5.600, avec 56 poly.

Formol-gélification négative. Peptonate douteux.

En août: appendicectomie.

En octobre: excellent état. Poids: 66 kilos. Rate palpable dans les grandes inspirations. Foie déborde légèrement. Pas de ganglions.

Guérison.

OBSERVATION N° 151 (GIRAUD et J. MONGES). — Cas moyen. Vu tardivement. Guérison.

Garn... Jean. Vu le 9 février 1936 à l'âge de 24 ans. Début il y a huit mois par accès fébriles avec frissons et sueurs. Amaigrissement, asthénie, anorexie.

Examen: Température, 40°. Malade pâle; subictère conjonctival; prostré.

Rate: 3 travers de doigt: 22 cms. Foie: 2 travers de doigt: 20 cms.

Examen de sang: Globules rouges: 3.800.000; globules blancs: 5.400, avec 54 poly.

Formol-gélification: opacification en 10'; gélification en 30'.

Ponction de rate: Leishmania en grand nombre.

Traitement: En mars, première série de néostibosane par voie veineuse à 10, 20 et 30 ctgs.

La température est en baisse; bon état général. Rate: 15 cms. Foie: 15 cms.

En mai, après une série d'Arrhénomartial: deuxième série de néostibosane; 11 injections à 20 et 30 ctgs.

Très bon état général; reprise de poids; apyrexie; rate et foie en régression.

En juillet, troisième série de néostibosane: 5 injections à 20 ctgs. Le malade a repris 2 kilos. La rate est à peine palpable.

En septembre: excellent état; rate non palpable; foie normal. Formol-gélification négative.

Guérison.

OBSERVATION N° 152 (GIRAUD et CASSOUTE). — Cas grave. Etat général déficient. Décès par péricardite purulente.

Dub... Jeannine. Vue le 30 septembre 1936 à l'âge de 17 mois. Début il y a deux mois, par fièvre irrégulière, pâleur, anorexie et augmentation de volume de l'abdomen. Epistaxis.

Prématurée: née à 7 mois; poids de naissance: 1.700 grammes. A été traitée par frictions mercurielles. Ictère survenu 15 jours après la naissance.

Examen: Enfant pâle, hypotrophique. Poids: 6 kgs 500; face un peu bouffie; rate ombilicale déborde de 9 cms; foie: 2 travers de doigt; ganglions hypertrophiés; température: accès à 40°.

Examen de sang: Globules rouges: 1.600.000; globules blancs: 3.000, avec 43 poly.

Formol-gélification positive en 10'.

Ponction de ganglions et de tibia: nombreux Leishmania.

Traitement: En octobre, on commence une série d'injections intra-veineuses d'uréastibamine à 3 et 5 ctgs. Transfusions.

Après la deuxième injection: réaction thermique importante, légère bouffissure de la face; par la suite, la température redescend; meilleur état général: l'enfant a pris 200 grammes; transfusions. Le 26 octobre, après la huitième injection d'uréastibamine, la température remonte.

Décès le 28 octobre; mort subite.

Autopsie, péricardite purulente. Présence de Leishmania sur les frottis de rate et de moelle osseuse prélevés *post-mortem*.

OBSERVATION N° 153 (GIRAUD). — Cas vu tardivement; guérison; stibio-intolérance légère.

Bot... Roger. Vu le 4 juin 1937, à l'âge de 5 ans et demi. Début il y a six mois, par température vespérale, amaigrissement, pâleur, toux et augmentation de volume de l'abdomen.

Examen: Assez bon état général. Poids: 18 kilos; température: 38-39° 5. Omphalion déplié, circulation collatérale au niveau de l'hypocondre gauche; rate occupe la fosse iliaque gauche: 26 cms; foie: 2 travers de doigt: 14 cms et demi. Quelques ganglions inguinaux.

Examen de sang: Globules rouges: 3.000.000; globules blancs: 3.200, avec 40 poly.

Formol-gélification positive en 40'.

Ponction ganglionnaire et de tibia: présence de Leishmania.

Traitement: En juin, première série de 10 injections intra-veineuses d'uréastibamine à 3, 5 et 10 ctgs.

En juillet, deuxième série de 11 injections d'uréastibamine à 5 et 10 ctgs. La température et en baisse; assez bon état général; rate: 17 cms. Après une injection d'uréastibamine: malaise, lipothymies, impossibilité de parler, ascension thermique à 39°, éruption fugace.

En septembre, troisième série de 13 injections d'uréastibamine à 5 et 10 ctgs. Le malade se recoloré; l'appétit est revenu; poids en hausse; température au-dessous de 38°. Formol-gélification négative après 12 heures.

Le malade est revu en novembre: très bon état général; le malade a repris encore un kilo; apyrexie. Rate: 9 cms.

Guérison.

OBSERVATION N° 154 (GIRAUD). — Cas vu précocement ayant cédé rapidement au traitement.

Sal... Simone. Vue le 23 juin 1937 à l'âge de 4 ans. Début il y a un mois par accès pluriquotidiens, amaigrissement, épistaxis. *Contact avec un chien*, mort de dermatose grave, porteur de tiques.

Examen: Très belle enfant colorée; poids: 18 kilos; température: accès à 40°; rate: sous-ombilicale: 4 travers de doigt: 14 cms; foie: 2 travers de doigt: 10 cms.

Examen de sang: Globules rouges: 2.420.000; globules blancs: 7.000, avec 37 poly.

Formol et peptonate négatifs.

Ponction de tibia: rares Leishmania.

Traitement: En juin, première série d'uréastibamine: 12 injections à 5 et 10 ctgs. La température tombe; le foie ne déborde plus.

En août, deuxième série de 10 injections d'uréastibamine à 10 ctgs. Apparition d'épistaxis et de purpura au niveau de la face et des membres inférieurs. Poids: 18 kgs 400. Rate: 11 cms.

La malade est revue en novembre: excellent état général. Apyrexie. Poids: 19 kilos. La rate n'est plus palpable. Le foie est normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 155 (GIRAUD). — Cas stibio-résistant. Guérison.

Four... André. Vu le 23 juin 1937 à l'âge de 23 mois. Début il y a deux mois par augmentation de volume de l'abdomen, pâleur, asthénie, anorexie. Depuis quelques jours: accès fébriles pluriquotidiens.

Contact avec un chien atteint de dermatose et porteur de tiques.

Examen: Enfant amaigri, très pâle. Température oscillante. Rate verticale sous-ombilicale: 18 cms. Foie: 2 travers de doigts: 7cms. Quelques ganglions inguinaux et axillaires.

Examen de sang: Globules rouges: 3.100.000; globules blancs: 7.000, avec 13 poly.

Formol-gélification positive en 10'.

Ponction ganglionnaire et ponction de rate: Leishmania en petit nombre.

Traitement: En juin, *première série* de 12 injections intra-veineuses d'uréastibamine à 5 ctgs.

En août, *deuxième série* de 10 injections d'uréastibamine. La rate mesure 11 cms et demi. Le foie: 9 cms. La température est en baisse.

En septembre, *troisième série* de 10 injections d'uréastibamine à 5 et 10 ctgs. Apyrexie; l'enfant a repris un kilo.

En novembre, *quatrième série* de 11 injections d'uréastibamine à 5 et 10 ctgs.

Formol-gélification et peptonate négatifs.

En janvier 1938, *première série* de 9 injections de néostibosane intra-musculaires à 10, 15, 20 et 25 ctgs.

En février, *deuxième série* de 5 injections de néostibosane à 15, 20, 25 et 30 ctgs.

Etat général excellent, apyrexie; rate déborde de 3 travers de doigt; le foie déborde d'un travers de doigt.

Examen de sang: Globules rouges: 3.300.000; globules blancs: 5.600, avec 62 poly.

Formol-gélification et peptonate négatifs.

Guérison.

OBSERVATION N° 156 (GIRAUD et VASSEROT). — Cas grave chez un sujet ayant un rein antérieurement lésé. Guérison.

Mar... Elie. Vu le 27 octobre 1937 à l'âge de 8 ans. Début il y a deux mois par amaigrissement, asthénie, anorexie. Depuis quelques jours: dyspnée, toux, diarrhée. Peu de fièvre. *Contact avec chiens.*

Examen: Température: 38° 5; poids: 23 kgs 150; rate et foie énormes avec légère ascite; quelques ganglions; râles bronchiques disséminés; bruit de galop; bonne diurèse; pas d'œdèmes.

Examen des urines: Azotémie, 0,40; cuti positive; B. W. positif.

Examen de sang: Globules rouges: 2.900.000; globules blancs: 5.200, avec 45 poly.

Formol-gélification instantanée.

Ponction ganglionnaire et de tibia: Leishmania nombreux.

Traitement: En novembre, *première série* de 10 injections intra-veineuses d'uréastibamine à 5, 10, 15 et 20 ctgs. On fait ensuite une série de sulfarsénol à 5, 12, 18 et 20 ctgs. Hépatrol, ironérol.

En novembre, l'ascite a diminué. Le foie a régressé. Température en baisse. Poids: 25 kilos 150. Examen des urines: albumine, 1 gr. 60, présence de sang.

En décembre: Bon état général. Poids: 26 kgs 200; rate: 12 cms; foie: 10 cms. Galop persistant; albuminurie: 0,10.

En janvier 1938: *deuxième série* de 10 injections d'uréastibamine à 10, 15 et 20 ctgs. On fait ensuite une deuxième série de sulfarsénol à 15, 20, 25 et 30 ctgs.

La rate est à peine perceptible; le foie mesure 11 cms.

Le malade est revu en avril: Excellent état général; apyrétique. Le galop a disparu. T. A. : 12-6. Albuminurie : 0. Rate à peine palpable dans les grandes inspirations; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 157 (GIRAUD et CAILLOL). — Cas vu précocement ayant cédé remarquablement à l'uréastibamine.

Alex... Pierre. Vu le 3 novembre 1937 à l'âge de 2 ans. Début il y a un mois par accès fébriles survenant le matin; anémie, toux et augmentation de volume de l'abdomen. *Contact avec chiens* (un chien abattu).

Examen: Enfant pâle, amaigri; température peu élevée; rate: 3 travers de doigt: 13 cms; foie: 2 travers de doigt: 9 cms Ganglions inguinaux gros comme des pois.

Examen de sang: Globules rouges: 3.700.000; globules blancs: 5.600, avec 26 poly.

Formol-gélification: opacification en 2 heures sans gélification.

Ponction ganglionnaire: Présence de *Leishmania*.

Traitement: En novembre, on pratique 12 injections intra-veineuses d'uréastibamine.

Bon été général. Apyrexie. La rate n'est plus palpable, percutable sur 3 travers de doigt. Le foie est normal. Les ganglions ont diminué de volume.

Le malade est revu en janvier 1938: Excellent état général; a repris du poids; rate non perceptible; foie normal; examen de sang: globules rouges: 2.300.000; globules blancs: 9.600, avec 42 poly.

Formol-gélification et peptonate négatifs.

Guérison.

OBSERVATION N° 158 (GIRAUD et CAPUS). — Cas vu tardivement, stibio-intolérance légère. Guérison.

Bill.. Joseph. Vu le 20 janvier 1938 à l'âge de 7 ans. Début il y a un an par augmentation de volume de l'abdomen. Depuis quelques semaines: température à 38° en plateau. Epistaxis.

Examen: Abdomen: circulation collatérale. Rate mesure 15 cms. Foie: 18 cms. Température à 38°, rémittente. Poids: 19 kgs 100. Cuti: positive.

Examen de sang: Globules rouges: 3.400.000; globules blancs: 6.000, avec 36 poly.

Formol-gélification positive en 2'.

Ponction de ganglion et de tibia: présence de *Leishmania*.

Traitement: En février, première série de 10 injections intra-veineuses de néostibosane à 10, 15, 20 et 30 ctgs.

La température est en baisse. Le malade a repris un kilo. Signe du lacet positif. Albuminurie: 0,30; présence de pus.

En mars, deuxième série de 10 injections de néostibosane à 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. Lors de la première injection: accidents immédiats caractérisés par rougeur de la face, toux coqueluchoïde et vomissements. Durée: quelques minutes. Ces accidents ne se sont plus reproduits par la suite.

En mai, troisième série de 9 injections de néostibosane à 15, 20, 25 et 30 ctgs. Ces injections sont faites après injection d'un quart de mgr. d'adrénaline.

Bon état général; apyrexie; poids: 22 kgs 300; rate à peine palpable; le foie ne déborde que légèrement.

Le malade est revu en juillet : excellent état général ; apyrexie ; la rate n'est plus palpable, percutable sur 2 travers de doigt ; le foie déborde d'un travers de doigt.

Guérison.

OBSERVATION N° 159 (GIRAUD et MASSOT). — Cas vu précocement. Guérison.

Bazz... Marguerite. Vue le 17 mai 1938 à l'âge de 4 ans. Début il y a un mois par fièvre persistante après une rougeole, pâleur mais persistance d'un bon état général. A reçu un traitement anti-spécifique (mère spécifique). *Contact avec chiens.*

Examen : Enfant hypotrophique. Poids : 10 kgs 200. Température peu élevée à 38°. Rate palpable sur 2 à 3 travers de doigt. Foie : 1 travers de doigt.

Examen de sang : Globules rouges : 2.900.000 ; globules blancs : 4.800, avec 28 poly.

Formol-gélification négative. Peptonate positif.

Ponction de tibia : Leishmania en nombre moyen.

Traitement : En mai, première série de 12 injections intra-veineuses de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Grosse amélioration de l'état général. La malade a repris un kilos. Rate palpable sur 2 travers de doigt. Foie normal.

Examen de sang : Globules rouges : 3.200.000 ; globules blancs : 12.500, avec 43 poly.

Formol-gélification négative. Peptonate faiblement positif.

On reprend le néostibosane.

La malade est revue par la suite complètement guérie.

OBSERVATION N° 160 (GIRAUD et CAT). — Cas grave décédé ; stibio-intolérance.

Ga... Maurice. Vu le 28 juillet 1938, à l'âge de 15 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, asthénie, toux, mais appétit conservé ; augmentation de volume de l'abdomen.

Examen : Rate ombilicale : 15 cms. Foie : 2 travers de doigt : 8 cms. Température : accès à 40°. Poids : 11 kilos.

Examen de sang : Globules rouges : 2.100.000 ; globules blancs : 3.000, avec 23 poly.

Formol-gélification : opacification 15' ; gélification en 1 heure.

Ponction de ganglion et de tibia : présence de Leishmania.

Traitement : En août on commence une série de néostibosane intra-veineux.

Le malade est **décédé** en cours de traitement : mort subite avec ascension thermique élevée.

OBSERVATION N° 161 (GIRAUD). — Cas moyen, vu précocement. Guérison.

Flor... Jacques. Vu le 26 juillet 1938, à l'âge de 2 ans et demi. Début, il y a trois semaines par fièvre pluriquotidienne, pâleur, anorexie. Aurait reçu un traitement anti-spécifique (spécificité maternelle) ; antécédents palustres. *Contact avec un chien.*

Examen : Enfant pâle ; assez bon état général ; accès thermiques à 39° ; rate ombilicale : 13 cms et demi ; foie : 2 travers de doigt : 8 cms ; légers ganglions.

Examen de sang : Globules rouges : 4.420.000 ; globules blancs : 6.700, avec 27 poly.

Formol-gélification négative.

Ponction de tibia négative.

Ponction ganglionnaire : Leishmania en nombre moyen.

Traitement : En août, *première série* de 10 injections intra-musculaires de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En septembre, *deuxième série* de 10 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

Apyrexie; l'appétit renaît; rate: 9 cms; foie: 8 cms et demi.

Formol-gélification: pas d'opacification, gélification: 1 h. 30. Peptonate légèrement positif.

En octobre, *troisième série* de 10 injections de néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 25 ctgs. Tréphonyl et vitaol.

Excellent état: rate palpable seulement dans les grandes inspirations; foie: un travers de doigt: 7 cms.

Le malade est revu en mars 1939: état général excellent; poids: 16 kilos; rate non perceptible à la palpation; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 162 (GIRAUD et PERRIMOND). — **Cas grave, compliqué de broncho-pneumonie. Décès.**

Bal... Jean. Vu le 12 novembre 1938, à l'âge de 20 mois. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière, amaigrissement, toux, diarrhée et vomissements.

Examen: Température: accès à 39°; cuti positive; rate et foie énormes; poids 10 kg 350.

Examen de sang: Globules rouges: 3.100.000; globules blancs: 6.400, avec 30 poly.

Formol-gélification positive en 2'.

En novembre, on commence *une série* de néostibosane intra-veineux à 5 et 10 ctgs; apparition d'œdèmes des membres inférieurs; lacet positif; temps de saignement: 8' et demi; caillot irrtractile; au cours de la septième injection pratiquée dans le sinus: hémorragie importante ayant duré trois quarts d'heure; la température ne cède pas; l'anorexie persiste; chute pondérale; le foie et la rate diminuent légèrement.

En décembre, on note un foyer de râles sous-crépitanes aux deux bases avec température élevée; otite bilatérale suppurée.

Décès le 4 décembre par syncope.

Autopsie: Lésions de broncho-pneumonie avec volumineux ganglions médiastinaux et mésentériques; étiologie vraisemblablement tuberculeuse.

OBSERVATION N° 163 (GIRAUD et GILORMINI). — **Cas moyen ayant cédé rapidement au néostibosane.**

Subil... Lucienne. Vue le 12 mai 1938 à l'âge de 7 ans. Début il y a quatre mois par fièvre, sueurs nocturnes, pâleur, augmentation de volume de l'abdomen et dyspnée légère. *Contact avec un chien atteint de dermatose.*

Examen: Température: 37° 9; pouls: 116; poids: 23 kilos; abdomen: ombilic déplié, circulation collatérale; rate: 26 cms; foie: 21 cms et demi.

Examen de sang: Globules rouges: 1.000.000; globules blancs: 4.000, avec 24 poly.

Formol-gélification positive en 1'.

Ponction ganglionnaire et de tibia : nombreux Leishmania.

Signe du lacet positif.

Traitement : En mai, *première série* de 12 injections intra-veineuses de néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 30 ctgs. Transfusions, hépacrine.

Diphthérie en juin. Par la suite, apyrexie; bon état général. Rate: 20 cms; foie: 18 cms.

En juillet, *deuxième série* de 12 injections de néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 30 ctgs.

Excellent état général. Rate à peine palpable; foie: 3 travers de doigt.

En septembre, *troisième série* de 10 injections de néostibosane à 5, 10, 20 et 30 ctgs.

La malade est revue en novembre. La rate est à peine palpable; le foie ne déborde que d'un travers de doigt.

Guérison.

OBSERVATION N° 164 (GIRAUD). — Cas vu précocement. Guérison.

Bianc... Jean. Vu le 15 novembre 1938 à l'âge de 30 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, amaigrissement, anorexie, vomissements, douleurs dans l'hypocondre gauche. *Contact avec chiens* porteurs de tiques.

Examen: Bon état général; accès fébriles à 39°; poids: 14 kgs 360; rate: 16 cms; foie: 3 travers de doigt: 10 cms. Quelques ganglions inguinaux du volume d'un pois.

Examen de sang: Globules rouges: 3.700.000; globules blancs: 7.000, avec 26 poly.

Formol-gélification: Légère opacification après 12 heures. Absence de gélification. Peptonate positif.

Ponction de tibia: Leishmania en petit nombre.

Traitement: En novembre, on pratique une *série* de 7 injections intra-veineuses de néostibosane à 10, 15, 20 et 25 ctgs. Transfusions. Campollon.

La rate diminue: 13 cms, ainsi que le foie: 7 cms.

Apparition d'un foyer de râles sous-crépitanants à la base gauche. Otite droite supprimée. Lacet positif.

Le malade est revu en décembre: poids: 13 kgs 850; la température est encore à 38°; rate inchangée; foie normal.

Formol-gélification: légère opacification après 30' sans gélification; peptonate sub-positif.

Le malade est perdu de vue. Il est revu en mars 1942: excellent état général; poids: 23 kilos; rate à peine palpable; foie normal; persistance d'une anémie assez accusée et d'une légère leucopénie avec 64 poly; épreuves sérologiques négatives.

Guérison.

OBSERVATION N° 165 (GIRAUD et BOCCA). — Cas sérieux stibio-résistant. Guérison.

Barcel... Marguerite. Vue le 18 avril 1939 à l'âge d'un an et demi. Début il y a deux mois par température irrégulière et chute pondérale de 600 grs.

Examen: Pâleur peu marquée; accès de température à 39°; poids: 10 kgs 600; abdomen: hernie ombilicale; rate ombilicale; foie: déborde largement.

Examen de sang: Globules rouges: 2.650.000; globules blancs: 3.500, avec 24 poly.

Formol-gélification négative.

Ponction de tibia négative.

Ponction de rate: assez nombreux Leishmania.

Après une série de sullarsénol on commence en mai une *première série* de néostibosane intra-veineux: 11 injections à 5, 10 et 15 ctgs.

La température est en baisse; la rate mesure 10 cms; le foie: 8 cms. La palpation de la rate montre une sensation de crépitation neigeuse (péri-splénite).

En juin, *deuxième série* de 12 injections de néostibosane à 5, 10, 12 et 15 ctgs.

En août, *troisième série* de 8 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

L'enfant a repris un kilo, est apyrétique: bon état général. La rate est à peine palpable.

Examen de sang: Globules rouges: 4.300.000; globules blancs: 9.400, avec 71 poly. Formol-gélification négative.

En septembre, *quatrième série* de 9 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En novembre, on pratique *une série* de Pentastib intra-veineux: 8 injections à 5, 10, 15 et 20 ctgs. On fait ensuite une série de rayons U. V. La malade est revue en juillet 1940: excellent état général; poids: 13 kgs 600. La rate n'est plus palpable; le foie débordé légèrement.

Guérison.

OBSERVATION N° 166 (GIRAUD et SARDOU). — Cas moyen, stibio-intolérance légère. Guérison.

Giovanel... Françoise. Vue le 3 mai 1939 à l'âge de 10 mois. Début il y a deux mois par fièvre irrégulière, amaigrissement, pâleur, épistaxis; a eu la varicelle il y a 20 jours. *Contact avec chiens.*

Examen: Enfant amaigrie; pâleur peu accentuée; fontanelle non fermée; quelques nouures; léger chapelet costal. Température: trois accès par jour à 39°. Poids: 6 kgs 600. Abdomen: grosse hernie ombilicale, facilement réductible, circulation collatérale. Rate palpable sur 2 travers de doigt: 12 cms et demi; foie: 2 travers de doigt: 8 cms. Petits ganglions inguinaux.

Examen de sang: Globules rouges: 2.470.000; globules blancs: 3.520, avec 18 poly.

Formol-gélification: positive.

Ponction ganglionnaire: présence de Leishmania.

Traitement: Après transfusions sanguines, on fait en mai une *première série* de 12 injections intra-musculaires de néostibosane à 3, 4, 5, 6, 7 et 8 ctgs. Apparition à la suite d'une de ces injections de pâleur avec vomissements, râles bronchiques et d'un foyer pulmonaire à la base gauche.

Incision d'un volumineux abcès de la fesse consécutive aux injections de néostibosane.

En juillet, *deuxième série* de 12 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions.

La température est en baisse. La malade a pris un kilo. Apyrexie. Rate palpable sur deux travers de doigt. Foie normal.

En septembre, *troisième série* de 8 injections de néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. On fait ensuite une série de rayons U. V.

En décembre, apparition d'un prurigo.

La malade est revue en mars 1940: bon état général, mais encore un peu pâle. Poids: 9 kgs 500; absolument apyrétique. Rate non palpable.

Guérison.

OBSERVATION N° 167 (GIRAUD et MASSOT). — Cas sévère, stibio-intolérance; stibio-résistance secondaire. Guérison.

Garc... Odette. Vue le 6 mai 1939, à l'âge de 20 mois. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière; amaigrissement de 2 kilos; anorexie. A été traitée au Gambéol. *Contact avec un chien malade porteur de tiques.*

Examen: Assez bon état général: température, 38°; poids, 9 kilos 800; rate ombilicale, 13 cms; foie, 3 travers de doigt: 11 cms. Quelques ganglions inguinaux.

Examen de sang: Globules rouges, 2.844.000; globules blancs, 3.840 avec 11 poly.

Formol-gélification positive en 40'.

Ponction ganglionnaire et de tibia : nombreux *Leishmania*.

Traitement : en mai, *première série* de 11 injections de Néostibosane à 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12 et 15 ctgs. L'appétit reparait ; la face est plus colorée.

En juin, *deuxième série* de 13 injections de Néostibosane à 5, 8, 10, 12, 15 et 20 ctgs. On fait également du sang maternel.

En août, *troisième série* de 14 injections de Néostibosane à 5, 10, 15 ctgs. Diarrhée légère : Stovarsol, sang maternel. Apyrexie ; bon état général ; rate légèrement palpable : 8 cms ; foie normal ; les ganglions sont encore gros.

Après une série de rayons U-V., on commence un traitement par le *Pentastib intra-veineux* : 7 injections à 5, 10 et 15 ctgs. A la suite d'une de ces injections, apparition de vomissements et de diarrhée avec cyanose du visage et toux persistante.

La malade est revue en mars 1940. Excellent état général. Poids, 11 kg. 200 ; apyrexie ; rate à peine palpable dans les grandes inspirations.

Examen de sang : Globules rouges, 4.800.000 ; globules blancs, 8.640, avec 42 poly. Formol-gélification négative.

Guérison.

OBSERVATION N° 168 (GIRAUD et CAILLOL). — **Cas sérieux ayant bien cédé au traitement.**

Tru... Lucienne. Vue le 6 mai 1939, à l'âge de 40 ans. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, pâleur sans amaigrissement, augmentation de volume de l'abdomen. *Contact avec un chien.*

Examen : Bon état général ; poids, 28 kilos ; température, accès à 39° ; rate sous-ombilicale : 21 cms ; foie gros ; quelques ganglions inguinaux.

Examen de sang : Globules rouges, 1.808.000 ; globules blancs, 2.680 avec 42 poly. Formol-gélification : positive en 25'. *Ponction de tibia* : pratiquée deux fois. Négative. *Ponction ganglionnaire* : *Leishmania* en petit nombre.

Traitement : en mai, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 25 ctgs. Au cours du traitement : épistaxis et toux quinteuse. La température est en baisse ; l'appétit reparait ; mais chute de poids de deux kilos ; rate mesure 16 cmc ; foie déborde encore.

En juin, *deuxième série* de 11 injections de Néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 25 ctgs. Hépatrol.

La malade est revue en février 1940 : excellent état général ; poids, 29 kg. 200 ; rate à peine percutable ; foie normal.

Examen de sang : Globules rouges, 4.300.000 ; globules blancs, 5.600 avec 40 poly ; formol-gélification négative.

Guérison.

OBSERVATION N° 169 (GIRAUD et POINSON). — **Cas sérieux, stibio-intolérance ; stibio résistance secondaire. Guérison.**

Ludw... Jean. Vu le 26 mai 1939 à l'âge de 4 ans. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, pâleur, anorexie et augmentation de volume de l'abdomen.

Le malade habite Vaufrèges ; dans cette localité a été constaté et traité, il y a deux ans, un cas de Kala-Azar.

Examen : Température : accès à 38° 5 ; rate sous-ombilicale : 16 cms ; foie : 2 travers de doigt : 12 cms ; légers ganglions inguinaux et axillaires.

Examen de sang : Globules rouges, 4.300.000 ; globules blancs, 7.000 avec 52 poly. *Ponction ganglionnaire et de tibia* : présence de *leishmania*.

Traitement : En juin, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. On ne peut dépasser la dose de 15 ctgs, les injec-

tions faites à un taux supérieur déterminant une brusque ascension thermique à 40°.

En juillet : *deuxième série* de 12 injections de Néostibosane à 10, 15 et 20 ctgs. La température est en baisse.

En septembre : *troisième série* de 14 injections de Néostibosane à 10, 15, 20 et 30 ctgs. Le malade a pris 1 kilo; apyrexie.

En novembre, on essaye un traitement par le *Pentastib intra-veineux*; mais celui-ci est mal supporté (vomissements). On est obligé de revenir au *Néostibosane* : 7 injections à 10 et 15 ctgs.

En décembre, érysipèle de la face antérieure de la jambe gauche; traitement Propidon, Rubiazol.

En décembre, *cinquième série* de 7 injections de Néostibosane à 10, 15 et 20 ctgs. Bon état général; apyrexie; rate : 13 cms; foie : 1 travers de doigt; 8 cms. Formol-gélification négative.

En février 1940, *sixième série* de 9 injections de Néostibosane à 20 ctgs.

Le malade est revu en mai: excellent état général. Apyrexie. Poids, 18 kilos 200; rate légèrement palpable; foie déborde légèrement.

Guérison.

OBSERVATION N° 170 (GIRAUD). — **Cas sévère; stibio-intoxication légère. Guérison.**

Pol... Marcel. Vu le 16 juin 1939, à l'âge de 2 ans ½. Début il y a deux mois par fièvre irrégulière pseudo-palustre, pâleur. A été traité de décembre 1937 à mars 1938 pour hypotrophie; suspect de bacillose (mère en sana); cependant cuti négative.

Examen: Pâleur marquée; température à 38°; poids, 9 kilos 500. Abdomen: circulation collatérale; rate ombilicale, palpable sur 3 travers de doigt; foie débordé à peine; petits ganglions inguinaux.

Examen de sang: Globules rouges, 1.240.000; globules blancs, 3.200 avec 17 poly. Formol-gélification positive. Ponction ganglionnaire et de rate: Leishmania en nombre moyen.

Traitement: En juin, *première série* de 10 injections intra-veineuses de Néostibosane à 2, 5, 7 et 10 ctgs; transfusions; Campollon; Stovarsol. Apparition successive de foyers pulmonaires de la base droite et de la base gauche. Diarrhée importante traitée par l'Alunozal.

En août, *deuxième série* de 10 injections de Néostibosane à 2, 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions. Hémopylore.

La température est légèrement en baisse; on fait une série de rayons U.-V.

En septembre, *troisième série* de 10 injections de Néostibosane à 10 ctgs. Reprise de la diarrhée, ventre ballonné; rate n'a presque pas régressé; légère recrudescence thermique; poids, 10 kilos 100.

En novembre, on fait une *quatrième série* de Pentastib et de Néostibosane: 8 injections de 5, 10 et 15 ctgs. A la suite de ce traitement, apparition de vomissements et d'albuminurie.

Le malade est revu en mars 1940: Excellent état général; poids, 11 kilos 850; apyrexie complète; rate à peine palpable.

Guérison.

OBSERVATION N° 171 (GIRAUD et CAILLOL). — **Cas favorable. Guérison.**

De San... Clotilde. Vue le 19 août 1939, à l'âge de 4 ans. Début il y a un mois par: fièvre irrégulière vespérale, augmentation de volume de l'abdomen et asthénie. *Contact avec chiens.*

Examen : Température : accès à 39° ; poids, 15 kilos 800 ; rate, 10 cms $\frac{1}{2}$; foie, 5 travers de doigt : 14 cms ; petits ganglions inguinaux.

Examen de sang : Globules rouges, 4.800.000 ; globules blancs, 7.800 avec 30 poly. *Formol-gélification* positive en 1'. *Ponction de tibia* : rares Leishmania.

Traitement : En août, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 12, 15 et 20 ctgs. Transfusions. La température est en baisse. La malade a repris 1 kilo. Apparition d'épistaxis et de méloëna.

En octobre, *deuxième série* de 8 injections de Néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Etat général amélioré : poids, 16 kilos 700 ; température au-dessous de 38° ; rate, 12 cms ; foie, 11 cms.

Examen de sang et formol-gélification inchangés.

La malade est revue par la suite complètement **guérie**.

OBSERVATION N° 172 (GIRAUD). — Cas moyen ayant cédé rapidement au traitement ; stibio-intolérance légère.

Marau... Christian. Vu le 9 août 1939, à l'âge de 4 ans. Début il y a un mois par : fièvre irrégulière avec sueurs abondantes, pâleur et anorexie ; père traité pour spécificité depuis 10 ans. L'enfant a présenté 2 ictères successifs (un avant 18 mois).

Examen : Enfant très pâle ; accès thermique à 39° ; poids, 17 kilos ; rate sous-ombilicale : 16 cms ; foie : 2 travers de doigt. Quelques ganglions inguinaux et cervicaux.

Examen de sang : Globules rouges, 3.400.000 ; globules blancs, 5.000 avec 21 poly. *Formol-gélification* négative. *Ponction sternale* négative. *Ponction de rate*, nombreux Leishmania.

Traitement : En septembre : 14 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 25 ctgs. Transfusions.

En novembre : on fait une *série* de 8 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Vomissements lors de la dernière injection.

Le malade est revu en février 1940 : très bon état général ; poids, 18 kilos 600 ; apyrexie. La rate est à peine palpable lors des grandes inspirations. Foie normal.

Examen de sang et épreuves sérologiques normales.

Guérison.

OBSERVATION N° 173 (GIRAUD, BOCCA et BOUSQUET). — Cas favorable ayant cédé rapidement au traitement.

Dutar... Charles. Vu le 9 septembre 1939, à l'âge de 18 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, anorexie, toux et diarrhée abondante, fétide avec glaires. Antécédents : parents paludéens.

Examen : Teint blafard ; poids, 10 kilos 500 ; température, 39° ; rate palpable sur deux travers de doigt ; foie débordé ; foyer de la base gauche.

Examen de sang : Globules rouges, 3.500.000 ; globules blancs, 15.360 avec 62 poly. *Formol-gélification* positive en 3'. *Ponction ganglionnaire et de tibia* : leishmania en nombre moyen.

Traitement : En septembre, on commence une *série* de 15 injections intra-veineuses de Néostibosane à 3, 5, 10 et 15 ctgs. La température est en baisse ; bon état général. Le malade a repris 1 kilo. On fait une série de rayons ultra-violets. Pancrinol. Le malade est revu en février 1940 : très bon état général ; apyrexie ; rate non perceptible ; foie débordant légèrement ; poids, 12 kilos 500. *Formol-gélification* négative.

Guérison.

OBSERVATION N° 174 (GIRAUD et RATHELOT). — Cas favorable traité précocement. Guérison.

Bont... Josette. Vue le 4 septembre 1939, à l'âge de 13 mois. Début il y a un mois par accès fébrile à 39°, amaigrissement, anorexie. *Contact avec un chien.*

Examen : Enfant pâle ; poids, 8 kilos 700 ; température : accès à 39° ; rate palpable sur 4 travers de doigt ; foie : 1 travers de doigt ; petits ganglions inguinaux.

Examen de sang : Globules rouges, 2.860.000 ; globules blancs, 3.400 avec 21 poly. *Formol-gélification* positive en 5 heures. *Ponction ganglionnaire et de tibia* : très rares Leishmania.

Traitement : En septembre, on commence une série de 10 injections intra-veineuses de Néostibosane à 3, 5, 10 et 15 ctgs. Transfusions. La malade a repris 1 kilo ; appétit reparu ; apyrexie. On fait une série de rayons ultra-violets.

La malade est revue en mai 1940 : excellent état général ; poids, 11 kilos 100 ; apyrexie ; rate à peine percevable ; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 175 (GIRAUD). — Cas moyen ayant cédé rapidement au traitement.

Longag... Josette. Vue le 7 octobre 1939, à l'âge de 18 mois. Début il y a un mois par : asthénie, retard de la marche, inappétence ; a eu récemment une adénite cervicale suppurée.

Examen : Bon aspect général ; poids, 10 kilos 600 ; température à 39° ; rate ombilicale ; gros foie.

Examen de sang : Globules rouges : 2.610.000 ; globules blancs : 2.600, avec 19 poly. *Formol-gélification* positive en 5 heures. *Ponction ganglionnaire et de tibia* : Leishmania assez nombreux.

Traitement : En octobre, on institue un traitement mixte par le Néostibosane associé au Pentastib : 17 injections intra-veineuses à 2, 3, 5, 10 et 15 ctgs. La température est en baisse. La rate a diminué, on fait une série de rayons ultra-violets.

En décembre, deuxième série de 20 injections intra-veineuses de Pentastib et de Néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Rayons ultra-violets. Transfusions. La malade est revue en mars 40 : bon état général ; bon appétit ; poids : 11 kgs 600 ; apyrexie ; rate à peine palpable ; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 176 (GIRAUD et GRANIER). — Cas traité tardivement. Guérison.

Nu... Adèle. Vue le 20 octobre 1939 à l'âge de 15 ans. Début il y a sept mois par fièvre irrégulière, amaigrissement et pâleur. Absès froid il y a un mois.

Examen : Pâleur ; poids, 43 kilos ; température à grandes oscillations ; rate atteint la crête iliaque : 30 cms ; foie, 1 travers de doigt : 10 cms et demi. Ganglions légèrement hypertrophiés.

Examen de sang : Globules rouges, 2.200.000 ; globules blancs, 1.800, avec 24 poly. *Formol-gélification* positive en 30'. *Ponction ganglionnaire et de tibia* : leishmania en nombre moyen.

Traitement : En octobre, première série de 20 injections intra-veineuses de Néostibosane et de Pentastib à 10, 15 et 20 ctgs. La température est en baisse ; la malade a repris 4 kilos ; examen de sang : globules rouges, 4.800.000 ; globules blancs, 4.160, avec 40 poly. Epreuves sérologiques toujours positives.

En janvier 1940, deuxième série de 18 injections de Néostibosane à 10, 15, 20 et 30 ctgs.

En mars, apyrexie ; poids, 48 kgs 900 ; assez bon aspect général, mais la rate mesure encore 27 cms ; foie : ne déborde plus.

Guérison survenue sans autre traitement, dans les six mois.

OBSERVATION N° 177 (GIRAUD). — Cas sérieux stibio-résistant. Stibio-intolérance légère. Guérison.

Savel... Jacqueline. Vue le 17 août 1938 à l'âge d'un an. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière peu élevée et chute pondérale ; douleurs abdominales avec vomissements et diarrhée.

Examen : Poids, 10 kgs 400 ; rate palpable sur 3 travers de doigt ; foie, 2 travers de doigt ; adénopathie rétro-auriculaire droite. Légers râles de bronchite ; fontanelle non fermée.

Examen de sang : Globules rouges, 4.800.000 ; globules blancs, 8.000, avec 43 poly. *Formol-gélification* : opacification sans gélification. *Ponction de tibia* : présence de leishmania.

Traitement : En novembre, *première série* de 14 injections intra-veineuses de Néostibosane et de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 cgtg. La malade supporte mal le Pentastib (vomissements). La température est en baisse.

En janvier 1940, *deuxième série* de 15 injections de Néostibosane à 5, 10, 15 et 20 cgtg.

Apyrexie ; poids, 11 kgs 500 ; bon état général ; rate à peine palpable ; foie normal. Coqueluche intercurrente. La malade est revue en août : rate non palpable ; examen de sang normal ; formol-gélification négative.

Guérison.

OBSERVATION N° 178 (GIRAUD et POINSO). — Cas sévère avec syndrome hémorragique. Guérison.

Jul... Jacqueline. Vue le 17 mai 1939 à l'âge de 28 mois. Début il y a un mois par température oscillante ; frissons et sueurs abondantes, toux et vomissements ; œdème discret au niveau de la face et des malléoles. La malade présente un pro'apsus rectal.

Père bacilloscopie positive ; est traité en sana.

Examen : Légère circulation collatérale abdominale ; petite hernie ombilicale ; rate palpable sur 5 travers de doigt : 16 cms ; foie, 4 travers de doigt : 11 cms ; légers ganglions inguinaux ; submatité des deux bases avec obscurité. Cuti positive.

Examen de sang : Globules rouges, 3.900.000 ; globules blancs, 4.800, avec 22 poly. *Ponction ganglionnaire* : nombreux Leishmania.

Traitement : En mai, *première série* de Néostibosane intra-veineux. Abscès du coude droit consécutif à une injection intra-veineuse. Apparition de purpura avec œdème du cou-de-pied. Après une série de rayons ultra-violets, on fait en juillet une *deuxième série* de Néostibosane. Matité de la base droite remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate avec obscurité et quelques râles buleux : une ponction pleurale ramène un liquide hémorragique. La température est en baisse ; la matité diminue ; ponction pleurale négative.

En août, *troisième série* de Néostibosane. La malade est revue en septembre ; excellent état général ; apyrexie. Rate légèrement palpable ; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 179 (GIRAUD et MINGARDON). — Cas moyen ayant cédé à un court traitement.

Gh... François. Vu le 20 janvier 1940 à l'âge de 26 mois. Début y il a un mois par fièvre irrégulière, amaigrissement, pâleur, anorexie. *Contact avec un chien.*

Examen : Poids, 10 kgs 900; rate, 15 cms. *Formol-gélification* négative; péptonate sub-positif. *Ponction de tibia* négative; *ponction de rate* : nombreux *Leishmania* intra et extra-cellulaires.

Traitement : En février on commence un traitement par le Néostibosane : 13 injections intra-veineuses à 5, 10 et 15 ctgs. Le malade est amélioré; mais persistance d'une légère fébricule. Le malade est revu en septembre : la rate n'est plus perceptible.

Guérison.

OBSERVATION N° 180 (GIRAUD et PLANCHE). — **Cas grave décédé.**

Barber... Arlette. Vue le 13 juin 1940 à l'âge de 14 mois. Début il y a trois mois, par fièvre irrégulière avec sudations, pâleur, amaigrissement, anorexie. *Contact avec un chien.*

Examen : Enfant pâle; température à 39°; nette hypotrophie; poids, 7 kgs 100; rate ombilicale : 11 cms; foie déborde à peine; légers ganglions inguinaux et axillaires; râles sous-crépitaux aux bases.

Examen de sang : Globules rouges, 2.208.000; globules blancs : 4.500, avec 26 poly. *Formol-gélification* positive en 30'. *Ponction de rate* : nombreux *Leishmania*.

Traitement : En juin, on fait 11 injections intra-veineuses de Pentastib à 2, 3 et 5 ctgs. Transfusions. Après avoir cédé, la température remonte brusquement à 40°. On arrête le Pentastib : transfusions. Le foie et la rate n'ont pas régressé. Etat général médiocre : pâleur accusée; on note deux foyers importants aux bases.

La malade est **décédée** chez elle.

OBSERVATION N° 181 (GIRAUD et RATHÉLOT). — **Cas grave vu tardivement, décès : stibio-intolérance.**

Buf... Andrée. Vue le 16 juillet 1940 à l'âge de 2 ans. Début il y a sept mois par fièvre pluri-quotidienne et toux. Depuis quelques jours, diarrhée et inappétence.

Examen : Enfant pâle; poids, 11 kgs 800; température, 38° 5. Rate ombilicale; foie déborde largement.

Examen de sang : Globules rouges, 3.500.000; globules blancs, 3.200, avec 35 poly. *Formol-gélification* positive en 1 heure. *Ponction ganglionnaire et de tibia* négative. *Ponction de rate* : présence de *Leishmania*.

Traitement : Après transfusions on fait en juillet une série de 13 injections intra-veineuses de Pentastib. La température est en baisse : légère amélioration.

La malade est **décédée** en août au cours de convulsions avec hyperthermie brutale.

OBSERVATION N° 182 (GIRAUD). — **Cas stibio-résistant. Guérison.**

Romer... Jeanne. Vue le 13 avril 1940 à l'âge de 17 ans. Début il y a cinq mois par accès fébriles pluriquotidiens avec frissons, sueurs; appétit conservé; amaigrissement de 7 kilos en deux mois. Depuis un mois, vomissements et diarrhée avec toux; la pâleur s'accroît. *Présence d'un chien malade* dans l'entourage.

Examen : Pâleur, dyspnée légère; rate ombilicale : 23 cms; foie, un travers de doigt : 11 cms. Petits ganglions inguinaux; râles sous-crépitaux aux deux bases.

Examen de sang : Globules rouges, 2.464.000; globules blancs, 6.000, avec 60 poly. *Formol-gélification* positive en 6 heures. *Ponction de rate* : très nombreux *leishmania*.

Traitement : En juin, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10 et 15 ctgs Transfusions.

En juillet, *deuxième série* de 15 injections de Pentastib à 5, 10 et 15 ctgs.

En septembre, *troisième série* de 10 injections de Pentastib à 5, 10, 15, 20 et 30 ctgs. La malade a repris deux kilos.

En octobre, *quatrième série* de 12 injections de Pentastib à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. La rate a diminué : 17 cms ; foie, 8 cms et demi.

En décembre, *cinquième série* de 8 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Bon état général ; apyrexie ; poids, 48 kgs 600.

En février 1941, *sixième série* de 17 injections de Pentastib à 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs ; quelques ondes thermiques. La malade est revue en juillet 1941 : excellent état général ; poids, 50 kgs 500 ; apyrexie complète ; rate palpable sur 2 travers de doigt : 11 cms.

Guérison.

OBSERVATION N° 183 (GIRAUD et SÉPET). — Cas traité tardivement ; stibio-intolérance légère. Guérison.

Ramb... Raoul. Vu le 7 mai 1940 à l'âge de 28 ans. Début il y a huit mois par accès fébriles pluriquotidiens avec frissons et sueurs ; amaigrissement, asthénie, pâleur et anorexie. Paludisme en 1931 ; n'a plus eu d'accès depuis.

Examen : Sujet pâle jaune-verdâtre ; poids, 54 kgs 300 ; température à 39° ; rate, 27 cms ; foie, 4 travers de doigt : 19 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 3.688.000 ; globules blancs, 2.880, avec 52 poly. *Formol-gélification* positive en 1'. *Ponction sternale* : Leishmania en nombre moyen.

Traitement : En mai, *première série* de 11 injections intra-veineuses de Pentastib à 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. Incident lors de la dernière injection, survenu le lendemain matin sous forme de diarrhée avec vomissements ; durée : un jour et demi. La température est en baisse légère ; amélioration de l'état général.

En juin, *deuxième série* de 12 injections de Pentastib à 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. La température est stabilisée.

En août, *troisième série* de 12 injections de Pentastib, à 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. Le malade a repris 4 kilos, est apyrétique. Rate, 13 cms ; foie, un travers de doigt. Le malade est revu en novembre : excellent état général. Apyrexie. Rate à peine percutable ; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 184 (GIRAUD et BLANCHARD). — Cas stibio-résistant. Guérison.

Caus... Jean. Vu le 7 août 1940 à l'âge de 8 ans. Début il y a deux mois par accès fébriles à 38° 5 avec transpirations profuses, pâleur, asthénie, inappétence. *Contact avec chiens*.

Examen : Enfant très pâle ; température à grandes oscillations ; poids, 22 kgs 800 ; rate sous-ombilicale, 17 cms et demi ; foie, 3 travers de doigt : 13 cms et demi.

Examen de sang : Globules rouges, 2.200.000 ; globules blancs, 2.000, avec 30 poly. *Formol-gélification* : opacification en 30' ; gélification en 3 heures. *Ponction de tibia et de ganglion* : Leishmania en petit nombre.

Traitement : En août, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10, 15, 20 ctgs. Transfusions. Température en baisse ; état général amélioré ; gros ganglions inguinaux et axillaires. La rate augmente de volume : 26 cms ; poids inchangé.

En septembre, *deuxième série* de 12 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En novembre, *troisième série* de 12 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Le malade a repris un kilo; la température est stabilisée; rate, 19 cms.

En décembre, *quatrième série* de 20 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions; rayons ultra-violets. Le malade est revu en octobre 1941: excellent état général; poids, 26 kgs 500; apyrexie; rate à peine palpable; foie normal; examen de sang et épreuves sérologiques normales.

Guérison.

OBSERVATION N° 185 (GIRAUD). — Cas moyen. Guérison.

For... Monique. Vue le 12 décembre 1940 à l'âge de 26 mois. Début il y a quatre mois par diarrhée importante et anorexie; augmentation de volume de l'abdomen et pâleur; la malade ne paraît pas avoir eu de fièvre; chute pondérale de 750 grammes. Mère suspecte de spécificité (deux avortements).

Examen: Enfant pâle; abcès multiples du cuir chevelu; température: accès à 39°; poids, 11 kilos; rate ombilicale: 14 cms; foie: 2 travers de doigt: 9 cms; quelques ganglions.

Examen de sang: Globules rouges, 3.800.000; globules blancs, 4.800, avec 20 poly. *Formol-gélification* positive en 2 h. 30. *Ponction de tibia*: présence de leishmania.

Traitement: En décembre, *première série* de Pentastib intra-veineux aux doses de 5, 10, et 15 ctgs. La malade suit irrégulièrement le traitement (rougeole intercurrente); elle n'a reçu ainsi que 5 injections. Température persistante; état général stationnaire: œdèmes malléolaires et râles de bronchite.

En janvier 1941, après une série de rayons ultra-violets, *deuxième série* de 12 injections de Pentastib à 3, 4, 5 et 10 ctgs. La température est en baisse; meilleur état général: la malade a repris du poids; sort de l'hôpital en février. La malade est perdue de vue.

Elle est revue en mars 1942: excellent état général; poids: 15 kilos; rate et foie à peine palpables. Numération normale mais persistance d'une granulopénie assez marquée (24 poly). Epreuves sérologiques négatives.

Guérison.

OBSERVATION N° 186 (GIRAUD, REYBAUD et HEINRICH). — Cas sévère, vu tardivement; état général déficient. Stibio-résistance. Guérison.

Al... Georges. Vu le 2 septembre 1940 à l'âge de 6 ans et demi. Début il y a sept mois par fièvre irrégulière de type ondulante, amaigrissement et anorexie. Depuis cinq mois, expectoration abondante, augmentation de volume de l'abdomen avec subictère transitoire.

Prématuré (né à 7 mois avec un poids de 2 kilos 800). Strabisme: serait survenu à la suite d'une diphtérie. Pleurésie purulente.

Examen: Enfant très amaigri; poids, 15 kilos 700; fièvre irrégulière; abdomen: circulation collatérale; rate, occupe la fosse iliaque gauche: 23 cms; foie, 3 travers de doigt: 17 cms. Foyer de la base droite. Souffle systolique de la pointe. Albuminurie: 0 gr. 20. Ganglions inguinaux, cervicaux et axillaires de volume moyen.

Examen de sang: Globules rouges, 3.400.000; globules blancs, 2.600, avec 33 poly. *Formol-gélification* positive en 4'. *Ponction de tibia*: présence de Leishmania.

Traitement: Après une série de quinacrine sans résultat, on commence une *première série* de 9 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10 et 15 ctgs. Transfusions. Hépatol. Rougeole intercurrente. Le malade a repris un kilo; sa température est en baisse; rate diminuée: 15 cms.

En novembre, *deuxième série* de 10 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En décembre, *troisième série* de 13 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Le malade a repris encore un kilo; apyrexie complète; rate, 12 cms; foie, deux travers de doigt; examen de sang et épreuves sérologiques normales.

En février 1941, *quatrième série* de 15 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En avril, *cinquième série* de 12 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

Le malade est revu en septembre; poids, 19 kgs 500; apyrexie; a eu la coqueluche il y a quelques mois; rate à peine palpable; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 187 (GIRAUD et BONFILS). — Cas stibio-résistant en cours de traitement en voie de guérison; persistance d'une grosse rate.

Mail... Joséphine. Vue le 3 septembre 1940 à l'âge de 6 ans et demi. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière avec manifestations pulmonaires. Depuis un mois, amaigrissement, pâleur; anorexie et augmentation de volume de l'abdomen. *Contact avec chiens.*

Examen: Poids, 17 kgs 900; température: accès à 39°; rate: occupe la fosse iliaque gauche: 27 cms; foie, 3 travers de doigt: 13 cms; quelques ganglions gros comme des pois.

Examen de sang: Globules rouges, 2.800.000; globules blancs, 4.800, avec 18 poly. *Formol-gélification* positive en 2'. *Ponction de tibia:* présence de Leishmania.

Traitement: En septembre, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10 et 15 ctgs. Transfusions. La température est en baisse; la malade a repris un kilo.

En octobre, *deuxième série* de 13 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Bon état général; poids, 20 kgs 800; la rate a régressé: 13 cms; foie, 2 travers de doigt: 10 cms.

En décembre, *troisième série* de 13 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs.

En février 1941, *quatrième série* de 14 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs; excellent état général; l'apyrexie persiste; rate et foie stationnaires.

En juin, *première série* de 15 injections intra-musculaires de Diamidine de 30 mgrs. Poids, 21 kgs 700.

En septembre, *deuxième série* de 12 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs. Très bon état général; l'apyrexie persiste; poids, 22 kgs 350; la rate a réaugmenté de volume: 17 cms; foie, un travers de doigt: 9 cms et demi.

Examen de sang: Globules rouges, 3.600.000; globules blancs, 8.800, avec 48 poly. Epreuves sérologiques positives.

En janvier 1942, bon état général; apyrexie; poids, 22 kgs 800; rate, 21 cms; foie normal; examen de sang et épreuves sérologiques inchangées. On fait une *troisième série* de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs.

En mars, excellent état général; poids, 23 kgs 900; rate, 16 cms; foie normal; épreuves hématologiques et sérologiques inchangées.

OBSERVATION N° 188 (GIRAUD et SICARD). — Cas vu tardivement ayant cédé rapidement au traitement.

Past... Robert. Vu le 5 septembre 1940 à l'âge de 14 ans et demi. Début il y a un an par fièvre typhoïde. Depuis, température persistante, diarrhée, vomissements porracés et augmentation de volume de l'abdomen. Depuis trois mois, à la suite de bains de soleil, les vomissements ont cessé, l'abdomen a diminué

de volume. Depuis un mois, douleur fixe au niveau de l'hypocondre gauche; l'appétit est conservé mais température persistante, sueurs abondantes, dyspnée d'effort. Amaigrissement important. *Contact avec un chien malade.*

Examen: Abdomen dur, tendu; rate énorme, occupe la fosse iliaque gauche; 35 cms; foie, 3 travers de doigt. Quelques ganglions inguinaux; température, 38°; poids, 48 kgs 400.

Examen de sang: Globules rouges, 2.000.000; globules blancs, 2.000, avec 30 poly. *Formol-gélification:* positive en 1. *Ponction de tibia:* présence de leishmania en faible quantité.

Traitement: En septembre, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions. Etat général amélioré; le malade a repris 2 kilos. Il a présenté quelques epistaxis.

En octobre, *deuxième série* de 13 injections de Pentastib à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 ctgs. Bon état général; poids, 57 kgs 900. Apyrexie; rate, 22 cms; foie, 14 cms.

Le malade est revu en octobre 1941: excellent état général; apyrexie; rate non palpable; foie normal. Examen de sang: globules rouges, 4.660.000; globules blancs, 7.400, avec 57 poly.

Guérison.

OBSERVATION N° 189 (GIRAUD et HEINRICH). — **Cas favorable vu précocement. Guérison.**

Pois... Lucienne. Vue le 10 septembre 1940 à l'âge de 14 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière vespérale, pâleur, anorexie et diarrhée.

Examen: Enfant pâle; poids, 8 kgs 570; température: accès à 39°; rate sous-ombilicale, 12 cms; foie gros, 10 cms.

Examen de sang: Globules rouges, 2.900.000; globules blancs, 3.400, avec 9 poly. *Formol-gélification:* négative. *Ponction de tibia:* présence de leishmania.

Traitement: En septembre, *première série* de 13 injections intra-veineuses de Pentastib à 2, 3, 4, 5 et 10 ctgs. Transfusions. La température est en baisse: l'état général est satisfaisant.

En novembre, *deuxième série* de 10 injections de Pentastib à 2, 5 et 10 ctgs. Transfusions.

En décembre, *troisième série* de 10 injections de Pentastib à 2, 3, 5 et 10 ctgs. Bon état général: apyrexie; poids, 7 kgs 600; rate, déborde de 3 travers de doigt; foie un peu gros. Formol-gélification, peptonate, Takata-Ara: négatifs.

La malade est revue en mai 1941: excellent état général; apyrexie; rate à peine palpable; foie normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 190 (GIRAUD). — **Cas sérieux chez une enfant hypotrophique et rachitique, ayant cédé rapidement au traitement; stibio-intolérance légère.**

Sec... Denise. Vue le 17 septembre 1940, à l'âge de 15 mois. Début il y a trois mois par amaigrissement, retard de la marche, pâleur, constipation. Depuis un mois, accès fébriles pluri-quotidiens, anorexie.

Examen: Enfant hypotrophique et rachitique (nouures des poignets). Température: accès à 39°; poids, 7 kgs 840; rate ombilicale, 12 cms; foie gros.

Examen de sang: Globules rouges, 2.560.000; globules blancs, 4.600, avec 10 poly. *Ponction de tibia,* négative; *ponction de rate:* nombreux leishmania. *Formol-gélification:* opacification en une heure; gélification en 3 heures.

Traitement: En septembre, *première série* de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 2, 3, 4, 5 et 10 ctgs. Transfusions. Apyrexie; assez bon état général; la malade s'alimente un peu mieux.

En octobre, la température remonte à 40°; la malade tousse; à l'auscultation,

râles bronchiques sans foyer net : Dagenan, transfusions. La rate n'est presque plus palpable ; le foie est normal. Apparition de pemphigus.

En novembre, *deuxième série* de 12 injections de pentastib à 2, 3, 4, 5 et 10 ctgs. La température se régularise.

En janvier 1941, *troisième série* de 12 injections de pentatib à 2, 3, 4, 5 et 10 ctgs. On fait une série de rayons ultra-violets.

La malade est revue en novembre : excellent état général ; poids, 8 kilos ; apyrexie ; rate non palpable ; foie normal. Examen de sang normal.

Guérison.

OBSERVATION N° 191 (GIRAUD et JEAN BERNARD). — Cas sérieux stibio-résistant. Guérison.

Kech... Grégoire. Vu le 27 octobre 1940 à l'âge de 6 ans $\frac{1}{2}$. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, asthénie, inappétence. *Contact avec un chien porteur de tiques.*

Examen : Poids, 20 kilos 650. Température, 38° 5 ; rate sous-ombilicale, 18 cms ; foie, 2 travers de doigt. Quelques ganglions inguinaux et axillaires.

Examen de sang : Globules rouges, 3.360.000 ; globules blancs, 5.400 avec 11 poly. *Formol-gélification*, peptonate, takata-ara négatifs. *Ponction de tibia* négative. *Ponction de rate* : présence de nombreux leishmania.

Traitement : En novembre, *première série* de 12 injections intra-veineuses de pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions. La température est en baisse. Poids, 23 kilos 400. *Formol-gélification* positive en 25'.

En décembre, *deuxième série* de 12 injections de pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Bon état général. Rate, 10 cms ; foie, 2 travers de doigt : 11 cms.

En février 1941, *troisième série* de 15 injections de pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Apyrexie ; bon état général ; poids, 25 kilos.

En juin : *quatrième série* de 9 injections de pentastib à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions. La température remonte légèrement ; le malade a présenté des douleurs abdominales : on interrompt le traitement.

En juillet, on fait une *première série* de 10 injections intra-musculaires de diamidine à 20 et 30 mgrs. La rate n'est plus palpable ; le foie ne déborde que d'un travers de doigt. On note quelques ganglions. Le malade a présenté en août une légère fébricule avec toux, douleurs abdominales et diarrhée.

En septembre, *deuxième série* de 18 injections de diamidine à 20, 30 et 40 mgrs ; apyrexie ; poids, 25 kilos ; rate légèrement palpable ; foie déborde légèrement.

Le malade est revu en janvier 1942 : Excellent état général ; apyrexie ; poids, 26 kilos 300 ; rate à peine palpable ; foie normal. Examen de sang et épreuves sérologiques normaux.

Guérison.

OBSERVATION N° 192 (GIRAUD, RATHELOT et SALMON). — Cas sévère : stibio-intolérance avec stibio-résistance secondaire ; splénectomie. Guérison.

Graug... Renée. Vue le 24 novembre 1940, à l'âge de 4 ans $\frac{1}{2}$. Début il y a quatre mois par amaigrissement important (2 kilos en 3 mois) et pâleur. Température à 40° depuis quelques jours. Appétit conservé. Débilité congénitale ; poids de naissance, 1 kilo 800.

Examen : Pâleur accusée ; température à 38° ; poids, 15 kilos 600 ; rate ombilicale, 15 cms ; foie, 3 travers de doigt : 10 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 3.300.000 ; globules blancs, 3.600 avec 41 poly. *Formol-gélification* : opacification légère ; gélification en 35'. *Ponction de tibia* négative. *Ponction de rate*, nombreux leishmania.

Traitement : En novembre, on commence un traitement par le pentastib intra-veineux. Après une première injection de 5 ctgs, la malade fait une crise nitritoïde. On passe au néostibosane intra-veineux : 5 injections à 5 et 10 ctgs. On termine la *série* par 11 injections intra-veineuses de Stibyal à 2, 3 et 4 ctgs. Le Stibyal est assez mal toléré.

En février 1941 : *deuxième série* de 19 injections de Stibyal à 2, 3 et 4 ctgs. Légère amélioration; la température est en baisse; l'appétit renaît. La malade sort de l'hôpital et n'est plus revue jusqu'en juin.

Elle entre à nouveau à l'hôpital en juin : état général médiocre; température élevée; poids stationnaire, 15 kilos. La rate et le foie ont augmenté de volume; ils mesurent respectivement 19 et 12 cms.

En juin : *première série* de 17 injections intra-musculaires de diamidine à 20 mgrs. La température est légèrement en baisse. La malade sort de l'hôpital et ne revient au traitement qu'en septembre : *deuxième série* de 16 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs. Température persistante; pâleur; toux légère avec râles de bronchite. La rate a réaugmenté de volume : 24 cms. Foie stationnaire : 11 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 1.980.000; globules blancs, 3.200 avec 28 poly. Anisocytose. Poïkilocytose. Formol-gélification : opacification en 30'; gélification en 1 heure 30.

En octobre : on fait *une série* de 23 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 15 et 20 ctgs. Transfusions. Hépatrol. Adrénaline.

L'état général est satisfaisant. Apyrexie. Le poids est de 16 kilos 800. Rate : 20 cms; foie : 10 cms $\frac{1}{2}$.

La malade supporte mal de Néostibosane à la dose de 20 ctgs; après chaque injection : dyspnée, lipothymies, pâleur; l'asthénie et l'anémie s'accroissent. Transfusions.

En décembre : amélioration légère de l'état général; la température oscille autour de 38°; rate : 21 cms; foie inchangé.

Examen de sang : Globules rouges, 2.710.000; globules blancs, 2.800 avec 40 poly. Spléno-contraction à l'adrénaline (1 mmgr), amène une diminution de longueur de la rate de 1 cm. Le taux respectif des globules rouges et des globules blancs s'accroît de 200.000 et de 5.000 éléments.

Le 27 janvier 1942 : *splénectomie* (docteur Salmon), sous anesthésie générale au Balsoforme. Transfusions sanguines avant et au cours de l'intervention. La rate excessivement volumineuse (poids : 400 grammes) est enlevée après spléno-contraction à l'adrénaline.

La malade sort le 5 mars de l'hôpital : bon état général; poids : 17 kilos 500; apyrexie; bon appétit.

Examen de sang : Globules rouges, 4.040.000; globules blancs, 1.600 avec 60 poly; épreuves sérologiques négatives.

Guérison.

OBSERVATION N° 193 (GIRAUD et J. REYBAUT). — Cas grave décédé sans traitement.

Mic... Hélène. Vue le 7 janvier 1941, à l'âge de 18 mois. Début il y a quatre mois par fièvre intermittente avec toux et dyspnée. La température serait tombée depuis trois jours. Depuis hier la toux est rauque; ensuite la voix elle-même est devenue rauque puis voilée; accès de dyspnée avec cyanose survenant de façon paroxystique. *Contact avec un chien* atteint de dermatose et abattu.

Examen : La malade entre à la diphtérie; on note des accès de dyspnée paroxystique avec cyanose, tirage sus-sternal discret, intercostal marqué; la voix

est rauque. Température, 37°; on note des râles bronchiques disséminés. Rate en équerre, sous-ombilicale : 14 cms; foie déborde largement : 9 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 1.850.000; globules blancs, 4.800 avec 42 poly. *Formol-gélification*: opacification immédiate; gélification en 5 heures. *Ponction de tibia*: rares leishmania.

Traitement : On pratique, les 7 et 8 janvier 1941, deux injections de 40 cc de sérum anti-diphtérique 3.000 UA. Trois prélèvements pharyngés faits successivement sont négatifs.

Le 11 janvier, la température remonte brusquement à 40°. Transfusions.

La malade est **décédée** le 13 janvier.

OBSERVATION N° 194 (GIRAUD). — **Cas grave; état général déficient : décès.**

Scaler... Francine. Vue le 24 janvier 1941, à l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$. Début il y a un mois par œdèmes généralisés importants remontant jusqu'à la ceinture et atteignant par la suite la face. La malade urine normalement. La température aurait atteint 3 fois 39°. Apparition de diarrhée alternant avec de la constipation. Amaigrissement très marqué (a perdu 500 grammes depuis un an); la malade qui marchait, ne marche plus. Alopecie depuis un an; inappétence.

Examen : Enfant hypotrophique : 7 kilos 500. Mauvais état général : sujet froid cyanosé; œdèmes généralisés remontant jusqu'à la ceinture et atteignant aussi la face. Température : 39°; rate largement palpable; foie très gros. Quelques râles de bronchite.

Examen des urines : Absence d'albumine, leucocytes disséminés, germes colimorphes; azotémie : 0.30.

Examen de sang : Globules rouges, 1.210.000; globules blancs, 4.800 avec 25 poly. *Formol-gélification* positive en 7'. *Ponction de tibia*: présence de leishmania.

Traitement: En février on commence un traitement par le *Pentastib intra-veineux*: 4 injections à 2, 3 et 4 ctgs. Transfusions, Laroscorbine et Vitaol. Ce traitement n'a aucun effet sur la température.

La malade est **décédée** le 18 février.

OBSERVATION N° 195 (GIRAUD et MASSAC). — **Cas sévère compliqué de stibio-intolérance nette. Guérison.**

D'Angel... Pierre. Vu le 4 février 1941, à l'âge de 21 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, dyspnée, toux, anorexie, asthénie, pâleur et insomnie. Le malade a maigri d'une façon importante. *Contact avec un chien.*

Examen : Mauvais état général; enfant dyspnéique et cyanosé; poids : 9 kilos 560. Température : accès à 40°. Rate largement palpable, dure. Epanchement pleural droit : la ponction ramène un liquide séro-fibrineux de type transsudatif. On note une érosion cutanée au-dessous de la paupière inférieure gauche.

Examen de sang : Globules rouges, 1.900.000; globules blancs, 2.000 avec 66 poly. *Formol-gélification*: opacification rapide; gélification après 7 heures. *Ponction de tibia*: présence de leishmania.

Traitement: En février, *première série* de 3 injections intra-veineuses de Pentastib à 2, 3 et 4 ctgs. Transfusions, Biocholine. On arrête le Pentastib qui est mal supporté : accentuation de la pâleur et apparition de dyspnée. Le malade s'améliore au point de vue pulmonaire : une ponction pleurale pratiquée est négative.

On poursuit le traitement par une *première série* de 9 injections intra-vei-

neuses de Stibyal à 2 et 3 ctgs. On fait une série de rayons ultra-violets. L'état général est meilleur ; mais température persistante.

En avril, *deuxième série* de 9 injections de Stibyal à 2 et 3 ctgs : apparition de toux coqueluchoïde et d'œdèmes des membres inférieurs. Gangrène de l'extrémité de l'index droit : élimination spontanée. Par la suite, les œdèmes diminuent, mais la température est toujours persistante ; la toux est toujours coqueluchoïde. Le malade est opéré d'un prolapsus rectal : récidive.

En mai, *troisième série* de 10 injections de Stibyal à 3 ctgs. Apparition d'un zona inter-costal. Persistance de la toux : on note un foyer de râles au niveau de la base droite. Rayons ultra-violets, biocholine, transfusions, vitamines A et C. La température est en baisse ; la rate a régressé et ne déborde que de 2 travers de doigt. Etat général amélioré.

En juin, on fait *une série* de 12 injections intra-musculaires de Diamidine à 10 mgrs. Le malade a repris du poids : 11 kilos 300. Excellent état général ; apyrexie ; la rate est légèrement palpable : 8 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 4.900.000 ; globules blancs, 8.200 avec 52 poly. Formol-gélification négative ; peptonate légèrement positif.

Le malade est revu en décembre : excellent état général, apyrexie, rate légèrement palpable.

Guérison.

OBSERVATION N° 196 (GIRAUD, WAHL et ROBERT). — Cas moyen en cours de traitement (Diamidine). Grosse amélioration.

Lage... Jean-Claude. Vu le 24 juillet 1941, à l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$. Début il y a quatre mois par fièvre de type ondulante, inappétence et toux coqueluchoïde avec vomissements à la fin des quintes.

Examen : Assez bon aspect général ; se cyanose en criant. Poids : 10 kilos 800 ; température : accès à 39° ; rate : 12 cms ; foie : 1 travers de doigts : 7 cms $\frac{1}{2}$.

Examen de sang : Globules rouges, 3.040.000 ; globules blancs, 2.800 avec 13 poly. Formol-gélification positive en 1'. Ponction d'un ganglion et de tibia : présence de leishmania.

Traitement : En juillet, *première série* de 16 injections intra-musculaires de Diamidine à 20 et 30 mgrs. Hépatrol. La température est en baisse ; bon état général, mais apparition de prurigo. Le malade a repris 1 kilo.

En septembre : *deuxième série* de 15 injections de Diamidine à 20 et 30 mgrs. Transfusions. Apyrexie ; la rate a augmenté légèrement de volume : 15 cms.

Examen de sang : Globules rouges, 3.460.000 ; globules blancs, 10.600 avec 54 poly.

En décembre : *troisième série* de 6 injections de Diamidine à 20, 30 mgrs. Poids : 12 kilos 200 ; bon état général, apyrexie, persistance d'une légère asthénie ; toux sèche avec léger état nauséux. Rate inchangée : 15 cms ; foie normal.

En février 1942 : excellent état général ; poids : 13 kilos 500 ; rate : 15 cms ; foie normal ; quelques ganglions axillaires. *Quatrième série* de Diamidine : 20 injections à 20, 30 et 40 mgrs. Hémopylore.

OBSERVATION N° 197 (GIRAUD, MASSOT, R. BERNARD, et REVOL) (Publiée à la Société Méd. des Hôp. de Paris, le 6 février 1942). — Cas favorable ayant cédé très rapidement à la Diamidine.

Guer... Gabriel. Vu le 26 juillet 1941, à l'âge de 4 ans $\frac{1}{2}$. Début il y a un mois par fièvre vespérale, amaigrissement, asthénie et anorexie. Le malade tousse

dépuis deux mois ; son ventre aurait augmenté de volume récemment. *Contacts répétés avec un chien il y a trois mois.*

Examen : Bon état général ; poids : 16 kilos 500 ; rate : 2 travers de doigt, mesure 13 cms ; foie : 9 cms. Quelques ganglions inguinaux.

Examen de sang : Globules rouges, 3.120.000 ; globules blancs, 1.400 avec 24 poly. *Formol-gélification* : opacification en 15' gélification en 2 h. 30. *Ponction ganglionnaire* : présence de leishmania.

Traitement : en juillet, *première série* de 15 injections intra-musculaires de Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs. La température est en baisse ; la rate a légèrement régressé : 11 cms ; foie : 2 travers de doigt.

En septembre : *deuxième série* de 13 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs. On note une légère recrudescence thermique ; bon état général ; la rate n'est plus palpable. Apparition au cours du traitement d'une éruption scarlatini-forme et de pyurie (traces d'albumine, leucocytes, cellules épithéliales avec cocci Gram positif). Cette pyurie coïncide avec l'accès thermique constaté. *Traitement* : Uroformine.

La température est définitivement tombée ; la rate n'est plus palpable ; bon état général. Au cours du traitement, le malade présente à deux reprises des crises sudorales avec érythème intense et asthénie.

Le malade est revu en octobre : excellent état général ; poids : 17 kilos ; apyrexie ; rate non perceptible ; foie normal.

Examen de sang : Globules rouges, 4.300.000 ; globules blancs, 6.600 avec 46 poly. *Formol-gélification* négative ; peptonate et Takata-ara sub-positifs.

Guérison.

OBSERVATION N° 198. — Cas moyen. Guérison par la Diamidine.

Fourn. . . Sauveur. Vu le 26 août 1941, à l'âge de 17 mois. Début il y a quatre mois. A la suite d'une coqueluche : pâleur, asthénie, chute pondérale sans fièvre avec augmentation de volume de l'abdomen. *Un des frères du malade a été traité pour Kala-Azar, il y a trois ans.*

Examen : Enfant pâle ; poids : 11 kilos 200. Température : accès à 39°. Rate ombilicale : 11 cms $\frac{1}{2}$; foie : 3 travers de doigt : 10 cms $\frac{1}{2}$.

Examen de sang : Globules rouges, 3.500.000 ; globules blancs, 5.800 avec 41 poly. *Formol-gélification* positive en 15'. *Ponction de tibia* : présence de leishmania.

Traitement : en septembre, *première série* de 15 injections intra-musculaires de Diamidine à 20 et 30 mgrs. Transfusions. La température est en baisse, mais pâleur persistante.

En octobre, *deuxième série* de 15 injections de Diamidine à 20 et 30 mgrs. La rate a régressé : 9 cms ; ainsi que le foie : 2 travers de doigt. Apyrexie ; poids : 11 kilos 570.

Examen de sang : Globules rouges, 2.680.000 ; globules blancs, 13.200 avec 62 poly. *Formol-gélification* négative, peptonate et Takata-ara douteux.

En décembre, *troisième série* de 20 injections de Diamidine à 20 et 30 mgrs. Excellent état général ; poids : 12 kilos 500. Apyrexie. La rate n'est plus palpable, perceptible sur 3 travers de doigt. Foie normal.

Le malade est revu le 27 février 1942 : assez bon état général ; poids : 12 kilos 500 ; apyrexie ; rate non perceptible ; foie à peine palpable ; quelques ganglions dans les territoires superficiels ; *examen de sang* : globules rouges, 3.110.000 ; globules blancs, 8.800 avec 36 poly ; épreuves sérologiques négatives.

Guérison.

OBSERVATION N° 199 (GIRAUD, POINSO et BLANCHARD). — Cas moyen traité par la Diamidine. Traitement en cours. Grosse amélioration. En voie de guérison.

Pap... André. Vu le 15 novembre 1941, à l'âge de 15 mois. Début il y a un mois pas stomatite avec fièvre irrégulière, inappétence, anémie légère. *Contact avec un chien abattu.*

Examen : Bel enfant, bien coloré. Poids : 11 kilos 600. Température ondulante. Rate ombilicale : 9 cms ; foie : 1 travers de doigt : 15 cms. Quelques ganglions axillaires inguinaux et cervicaux. Cuti positive.

Examen de sang : Globules rouges, 3.270.000 ; globules blancs, 3.600 avec 13 poly. *Formol-gélification* négative. Takata-ara négatif ; peptonate douteux. *Ponction ganglionnaire* : présence de leishmania.

Traitement : En novembre, *première série* de 20 injections intra-musculaires de Diamidine à 10, 20 et 30 mgrs. La température est en baisse. On refait une formol-gélification qui se révèle positive en 4 heures.

En janvier 1942, *deuxième série* de 18 injections de Diamidine à 30 mgrs. Le malade a présenté à cette époque un peu de fièvre avec de la diarrhée. *Traitement* : Stovarsol.

En février, il est passé aux contagieux pour rougeole.

En mars, l'enfant revient des « Etudiants » : Etat général médiocre ; température encore élevée (39°) ; la rate a nettement régressé et ne mesure que 8 cms ; elle est palpable sur 1 travers de doigt. Le foie déborde légèrement. *Traitement* : Transfusions, Biocholine.

En mars, *troisième série* de 20 injections de Diamidine à 30 mgrs. Le malade est actuellement apyrétique ; état général amélioré.

Examen de sang : Globules rouges, 3.900.000 ; globules blancs, 6.000 avec 84 poly.

OBSERVATION N° 200 (GIRAUD et RATHELOT). — Cas moyen traité par la Diamidine ; traitement en cours. Grosse amélioration.

Catr... Henri. Vu le 5 décembre 1941, à l'âge de 23 mois. Début il y a quatre mois par accès fébriles irréguliers, pâleur, asthénie, anorexie et diarrhée importante. Amaigrissement léger. *Contact avec un chien paraissant en bonne santé.*

Examen : Amaigrissement peu accusé, pâleur ; poids : 12 kilos 380. Température : accès à 39°. Rate ombilicale : 12 cms. Foie : 3 travers de doigt, mesure 11 cms. Quelques ganglions inguinaux.

Examen de sang : Globules rouges, 3.030.000 ; globules blancs, 3.200 avec 17 poly. *Formol-gélification* positive en 6'. *Ponction ganglionnaire* : présence de leishmania.

Traitement : En décembre, *première série* de 34 injections intra-musculaires de Diamidine à 10, 20 et 30 mgrs. La température est en baisse ; bon état général ; le malade a repris 600 grammes.

En janvier 1942 : bon état général ; poids : 12 kilos 900 ; rate : 13 cms ; foie : 2 travers de doigt.

En janvier, *deuxième série* de 20 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mgrs. Bon état général ; poids : 13 kilos 200 ; température à peu près stabilisée (a eu un peu de fièvre qui était en rapport avec un foyer pulmonaire) ; rate palpable sur 2 travers de doigt : 9 cms ; foie : 1 travers de doigt.

II. TABLEAU

N°	AGE	MÉDICAMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	DOSE TOTALE EN GRAMMES
132	20 mois	Néostibosane I. M.	14	1 gr. 15
133	10 ans	Uréastibamine I. V.	32	2 grs 13
134	3 ans ½	Uréastibamine I. V.	27	1 gr. 55
		Néostibosane I. V.	22	2 grs 70
135	5 ans	Néostibosane I. V.	20	1 gr. 65
136	4 ans	Uréastibamine I. V.	10	0 gr. 60
		Néostibosane I. V.	38	3 grs 95
137	29 mois	Néostibosane I. M.	23	2 grs
138	26 mois	Uréastibamine I. V.	4	0 gr. 17
		Néostibosane I. M.	6	0 gr. 40
139	3 ans	Uréastibamine I. V.	24	1 gr. 10
		Néostibosane I. V.	12	
140	7 ans	Uréastibamine I. V.	6	0 gr. 40
		Néostibosane I. V.	38	5 grs 30
		Stibyal I. V.	33	1 gr. 13
141	2 ans ½	Néostibosane I. M.	30	2 grs 75
142	21 mois	Fouadine I. M.	13	17 ccs ½
143	4 ans ½	Stibyal I. V.	35	1 gr. 20
		Fouadine I. M.	9	18 ccs ½
		Uréastibamine I. V.	9	0 gr. 80
144	2 ans ½			
145	5 ans			
146	42 ans	Uréastibamine I. V.	25	3 grs 10
		Fouadine I. M.	2 séries	
147	7 ans ½	Uréastibamine I. V.	16	1 gr. 10
148	13 ans	Néostibosane I. V.	17	3 grs 60
149	5 ans	Néostibosane I. V.	29	4 grs 45
150	43 ans	Néostibosane I. V.	28	7 grs 70
151	24 ans	Néostibosane I. V.	30	6 grs 90
152	17 mois	Uréastibamine I. V.	8	0 gr. 38
153	5 ans ½	Uréastibamine I. V.	34	2 grs 06

SYNOPTIQUE

DURÉE DU TRAITEMENT	GRAVITÉ DU CAS	RÉSULTATS
4 mois	Cas stibio-résistant avec rechute 2 ans après arrêt du traitement.	Guérison
5 mois	Cas moyen ; stibio-intolérance légère.	Guérison
7 mois	Cas sévère traité tardivement.	Guérison
3 mois	Cas de stibio-intoxication grave.	Décès
7 mois	Cas moyen.	Guérison
2 mois	Cas grave compliqué de méningite à pneumo.	Décès
1 mois	Cas favorable ayant cédé à un cours traitement.	Guérison
5 mois	Cas favorable ayant été traité tardivement.	Guérison
11 mois	Cas sérieux, stibio-résistant.	Guérison
6 mois	Cas vu tardivement ; stibio-résistance avec stibio-intolérance légère.	Guérison
1 mois	Cas grave avec syndrome hémorragique : stibio-intoxication.	Décès
7 mois	Cas sévère, stibio-résistant.	Guérison
	Cas sévère ; sans traitement.	Non suivi
	Cas moyen ; sans traitement.	Non suivi
12 mois	Cas vu tardivement ; stibio-résistance secondaire à une stibio-intolérance caractérisée à l'Uréa-stibamine.	Guérison
3 mois	Cas moyen, ayant cédé à un court traitement.	Guérison
2 mois	Cas moyen vu tardivement.	Guérison
4 mois	Cas sérieux stibio-résistant.	Guérison
2 mois	Cas sérieux ayant cédé à un court traitement.	Guérison
5 mois	Cas moyen vu tardivement.	Guérison
1 mois	Cas grave : état général déficient (prématurée, hypotrophique) ; compliqué de péricardite purulente.	Décès
4 mois	Cas moyen, vu tardivement ; stibio-intolérance légère.	Guérison

N°	AGE	MÉDICAMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	DOSE TOTALE EN GRAMMES
154	4 ans	Uréastibamine I. V.	20	1 gr. 05
155	23 mois	Uréastibamine I. V.	43	2 grs 50
		Néostibosane I. M.	14	2 grs 50
156	8 ans	Uréastibamine I. V.	20	3 grs 05
157	2 ans	Uréastibamine I. V.	12	0 gr. 75
158	7 ans	Néostibosane I. V.	29	6 grs 50
159	4 ans	Néostibosane I. V.	12	1 gr. 70
160	15 mois	Néostibosane I. V.	2	0 gr. 10
161	2 ans ½	Néostibosane I. M.	30	4 grs 05
162	20 mois	Néostibosane I. V.	7	0 gr. 60
163	7 ans	Néostibosane I. V.	34	7 grs 40
164	30 mois	Néostibosane I. V.	7	1 gr. 15
165	1 an ½	Néostibosane I. V.	40	4 grs 95
		Pentastib I. V.	8	1 gr.
166	10 mois	Néostibosane I. M.	31	3 grs 05
167	20 mois	Néostibosane I. V.	39	4 grs 42
		Pentastib I. V.	7	0 gr. 70
168	10 ans	Néostibosane I. V.	23	4 gr. 40
169	4 ans	Néostibosane I. V.	72	6 gr. 85
170	2 ans ½	Néostibosane I. V.	34	4 grs 48
		Pentastib I. V.	4	0 gr. 25
171	4 ans	Néostibosane I. V.	20	2 grs 79
172	4 ans	Néostibosane I. V.	14	2 grs 40
		Pentastib I. V.	8	1 gr.
173	18 mois	Néostibosane I. V.	15	1 gr. 25
174	13 mois	Néostibosane I. V.	10	0 gr. 98
175	18 mois	Néostibosane I. V.	37	4 grs 85
		Pentastib I. V.		
176	15 ans	Néostibosane I. V.	38	8 grs 05
		Pentastib I. V.		

DURÉE DU TRAITEMENT	GRAVITÉ DU CAS	RÉSULTATS
2 mois	Cas favorable vu précocement ayant cédé rapidement au traitement.	Guérison
8 mois	Cas sérieux, stibio-résistant.	Guérison
3 mois	Cas grave : débilité rénale antérieure.	Guérison
1 mois	Cas favorable vu précocement ayant cédé à un court traitement.	Guérison
4 mois	Cas sérieux vu tardivement ; stibio-intolérance légère.	Guérison
3 mois	Cas favorable vu précocement.	Guérison
10 jours	Cas grave ; stibio-intolérance.	Décès
4 mois	Cas moyen vu précocement.	Guérison
15 jours	Cas grave : syndrome hémorragique et broncho-pneumonie terminale.	Décès
4 mois	Cas moyen ayant cédé rapidement au traitement	Guérison
1 mois	Cas moyen.	Guérison
8 mois	Cas sérieux, stibio-résistant.	Guérison
4 mois	Cas moyen ; stibio-intolérance légère.	Guérison
7 mois	Cas sérieux ; stibio-intolérance caractérisée avec stibio-résistance secondaire.	Guérison
2 mois	Cas sévère ayant cédé à un court traitement.	Guérison
10 mois	Cas sévère, stibio-intolérance caractérisée ; stibio-résistance secondaire.	Guérison
6 mois	Cas sévère ; stibio-intoxication légère.	Guérison
2 mois	Cas favorable vu précocement.	Guérison
3 mois	Cas moyen ; stibio-intolérance légère ayant cédé à un court traitement.	Guérison
1 mois	Cas favorable ayant cédé rapidement au traitement.	Guérison
1 mois	Cas favorable vu précocement.	Guérison
4 mois	Cas moyen vu précocement ayant cédé rapidement au traitement.	Guérison
5 mois	Cas moyen vu tardivement.	Guérison

N°	AGE	MÉDICAMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	DOSE TOTALE EN GRAMMES
177	1 an	Néostibosane I. V. Pentastib I. V.	30	4 grs 40
178	28 mois	Néostibosane I. V.		
179	26 mois	Néostibosane I. V.	13	1 gr. 50
180	14 mois	Pentastib I. V.	41	1 gr. 40
181	2 ans	Pentastib I. V.	13	1 gr. 40
182	17 ans	Pentastib I. V.	73	15 grs
183	28 ans	Pentastib I. V.	35	7 grs 60
184	8 ans	Pentastib I. V.	56	8 grs 70
185	26 mois	Pentastib I. V.	17	1 gr. 40
186	6 ans ½	Pentastib I. V.	59	8 grs 70
187	6 ans ½	Pentastib I. V. Diamidine I. M.	52 47	7 grs 70 1 gr. 90
188	14 ans ½	Pentastib I. V.	25	4 grs 95
189	14 mois	Pentastib I. V.	34	1 gr. 70
190	15 mois	Pentastib I. V.	36	2 grs 30
191	6 ans ½	Pentastib I. V. Diamidine I. M.	48 28	7 grs 80 0 gr. 90
192	4 ans ½	Pentastib I. V. Stibyal I. V. Diamidine I. M. Néostibosane I. V.	1 34 33 28	0 gr. 05 1 gr. 23 0 gr. 85 4 grs 85
193	18 mois			
194	2 ans ½	Pentastib I. V.	4	0 gr. 13
195	21 mois	Pentastib I. V. Stibyal I. V. Diamidine I. M.	3 28 12	0 gr. 09 0 gr. 80 0 gr. 12
196	2 ans ½	Diamidine I. M.	57	1 gr. 48
197	4 ans ½	Diamidine I. M.	28	0 gr. 92
198	17 mois	Diamidine I. M.	53	1 gr. 44
199	15 mois	Diamidine I. M.	41	0 gr. 95
200	23 mois	Diamidine I. M.	42	1 gr. 20

DURÉE DU TRAITEMENT	GRAVITÉ DU CAS	RÉSULTATS
7 mois	Cas sérieux, stibio-résistant; stibio-intolérance légère.	Guérison
3 mois	Cas sévère : syndrome hémorragique.	Guérison
2 mois	Cas moyen ayant cédé à un court traitement.	Guérison
1 mois	Cas grave.	Décès
1 mois	Cas grave vu tardivement; stibio-intolérance.	Décès
1 an	Cas sévère stibio-résistant.	Guérison
4 mois	Cas sérieux vu tardivement; stibio-intolérance légère; ayant cédé rapidement au traitement.	Guérison
6 mois	Cas sérieux stibio-résistant.	Guérison
2 mois	Cas moyen.	Guérison
8 mois	Cas sévère, vu tardivement; état général déficient; stibio-résistance.	Guérison
en cours	Cas sérieux stibio-résistant.	En voie de guérison
2 mois	Cas sérieux vu tardivement (1 an), ayant cédé à un court traitement.	Guérison
4 mois	Cas favorable vu précocement.	Guérison
5 mois	Cas sérieux chez une enfant hypotrophique et rachitique, ayant cédé rapidement au traitement; stibio-intolérance légère.	Guérison
1 an	Cas sérieux stibio-résistant.	Guérison
1 an	Cas sévère : stibio-intolérance caractérisée avec stibio-résistance secondaire; splénectomie.	Guérison
	Cas grave; sans traitement.	Décès
15 jours	Cas grave; état général déficient (œdèmes et hypotrophie).	Décès
5 mois	Cas sévère; stibio-intolérance caractérisée.	Guérison
en cours	Cas moyen.	Amélioration
3 mois	Cas moyen ayant cédé rapidement au traitement	Guérison
5 mois	Cas moyen.	Guérison
en cours	Cas moyen.	En voie de guérison
en cours	Cas moyen.	Amélioration

III. — STATISTIQUE DE NOS CAS

Le nombre total des cas observés s'élève à 69.

3 de nos malades n'ont reçu aucun traitement :

Obs. 144, 145, 193.

Ce dernier cas a été suivi de décès (Obs. 193).

4 de nos malades sont, actuellement, en cours de traitement :

2 en voie de guérison (Obs. 187 et 199).

2 améliorés (Obs. 196 et 200).

Donc 62 de nos cas, entièrement traités, ont achevé leur évolution.

Cette évolution s'est faite :

DANS 9 CAS VERS LA MORT :

Obs. 135, 137, 142, 152, 160, 162, 180, 181, 194.

Dans 2 cas, la mort a été le fait d'une affection intercurrente, dûment vérifiée par l'autopsie :

Méningite à *Pneumo* : Obs. 137.

Péricardite purulente : Obs. 152. Cette dernière complication étant, de plus, survenue chez une enfant débile, hypotrophique (prématurée, née à 7 mois).

Dans 2 cas, la mort a été entraînée par une complication (pulmonaire en l'espèce) :

Broncho-pneumonie : Obs. 162.

Congestion pulmonaire : Obs. 180.

Dans 4 cas, la mort paraît relever d'une complication du fait du traitement :

Stibio-intoxication : Obs. 135, 142.

Stibio-intolérance : Obs. 160, 181.

Le dernier décès observé paraît relever de l'extrême gravité du cas (hypotrophie considérable, œdèmes généralisés) :

Obs. 194.

CE QUI REPRÉSENTE UNE MORTALITÉ DE : 14,5 %, CHIFFRE UN PEU INFÉRIEUR AUX CHIFFRES DONNÉS HABITUELLEMENT.

ENFIN, SUR 62 CAS, L'ÉVOLUTION S'EST FAITE VERS LA GUÉRISON DANS : 53 CAS, SOIT UN POURCENTAGE DE SUCCÈS DE 85,5 %.

Sur ces 53 guérisons, nous relevons :

23 guérisons avec incidents, et
30 guérisons sans incidents.

Et, si l'on ne retient que les incidents vraiment caractérisés, nous relevons :

8 guérisons avec incidents caractérisés : soit 15 %.
45 guérisons sans incidents caractérisés : soit 85 %.

D'après l'âge des malades, nous pouvons classer ainsi nos cas :

1°) 35 cas concernent des enfants de moins de 2 ans 1/2 dont il faut déduire :

2 cas non suivis et non traités (Obs. 144, 194).
3 traitements en cours (Obs. 196, 199, 200).

Nous relevons : 8 décès, *soit une mortalité de 26 %*.
22 guérisons, *soit 74 % de succès*.

2°) 26 cas concernent des enfants d'un âge variant de 2 ans 1/2 à 10 ans, dont il faut déduire :

1 cas non suivi et non traité (Obs. 145).
1 traitement en cours (Obs. 187).

Nous relevons : 1 décès, *soit une mortalité de 4 %*.
23 guérisons, *soit 96 % de succès*.

3°) 8 cas concernent des enfants au-dessus de 10 ans ou des adultes.

Nous relevons : 0 décès, *soit une mortalité de 0 %*.
8 guérisons, *soit 100 % de succès*.

Nos malades ont reçu les traitements suivants :

1°) TRAITEMENT PAR LE NÉOSTIBOSANE :

2 de nos malades ont reçu ce produit à titre accessoire; (Obs. 139 et 155).

8 de nos malades ont reçu un traitement mixte où le Néostibosane fut associé à un autre composé.

27 de nos malades peuvent être considérés comme traités par ce produit :

23 traités exclusivement.
4 traités d'une façon prédominante (Obs. 136, 165, 167, 170).

Nous relevons, sur 27 malades :

4 décès, soit *une mortalité de 14 %*.

23 guérisons, soit *86 % de succès* :

7 cas guéris avec incidents (dont 3 caractérisés).

16 cas guéris sans incidents.

2° TRAITEMENT PAR L'URÉASTIBAMINE :

1 de nos malades a reçu ce produit à titre accessoire. (Obs. 136).

3 de nos malades ont reçu un traitement mixte où l'Uréastibamine fut associée à un autre composé.

10 de nos malades peuvent être considérés comme traités par ce produit :

7 traités exclusivement.

3 traités d'une façon prédominante. (Obs. 139, 146, 155).

Nous relevons, sur 10 malades :

1 décès, soit *une mortalité de 10 %*.

9 guérisons, soit *90 % de succès* :

3 guérisons avec incidents (dont un seul caractérisé).

6 guérisons sans incidents.

3°) TRAITEMENT PAR LE PENTASTIB :

3 de nos malades ont reçu ce produit à titre accessoire (Obs. 165, 167, 170).

7 de nos malades ont reçu un traitement mixte où le Pentastib fut associé à un autre composé.

12 de nos malades peuvent être considérés comme traités par ce produit :

11 traités exclusivement.

1 traité d'une façon prédominante (Obs. 191).

Nous relevons, sur 12 malades :

3 décès, soit *une mortalité de 25 %*.

9 guérisons, soit *75 % de succès* :

6 guérisons avec incidents (dont un seul caractérisé).

3 guérisons sans incidents.

4°) TRAITEMENT PAR LA FOUADINE :

1 de nos malades a reçu ce produit à titre accessoire (Obs. 146).

1 de nos malades a reçu un traitement mixte où la fouadine fut associée à un autre composé (Obs. 143).

1 de nos malades fut soumis d'une façon exclusive à ce produit (Obs. 142.)

Nous relevons, sur 1 malade :

1 décès.

5°) TRAITEMENT PAR LE STIBYAL :

4 de nos malades ont reçu un traitement mixte où le stibyal fut associé à un autre composé.

6°) TRAITEMENT PAR LA DIAMIDINE :

1 de nos malades a reçu ce produit à titre accessoire (Obs. 191).

3 de nos malades ont reçu un traitement mixte où la diamidine fut associée à un autre composé.

5 de nos malades ont été soumis d'une façon exclusive à ce produit (Obs. 196, 197, 198, 199, 200).

Nous relevons, sur 5 malades :

2 guérisons (Obs. 197, 198) :

1 guérison avec incidents (très léger).

1 guérison sans incidents.

3 traitements sont encore en cours :

1 en voie de guérison (Obs. 199).

2 améliorés (Obs. 196 et 200).

Le malade traité par la diamidine à titre accessoire doit être considéré comme guéri par le pentastib, la diamidine n'ayant fait que consolider une guérison déjà déterminée par ce composé. Des trois autres malades soumis au traitement mixte :

Un traitement est en cours (obs. 187).

Deux autres sont guéris (obs. 192, 195).

7°) TRAITEMENT MIXTE :

— 11 de nos malades ont été soumis à une thérapeutique mixte :

1 Stibyal - Fouadine - Uréastibamine (Obs. 143).

2 Néostibosane - Uréastibamine (Obs. 134, 138).

1 Néostibosane - Stibyal (Obs. 140).

4 Pentastib - Néostibosane (Obs. 172, 175, 176, 177).

1 Pentastib - Diamidine (Obs. 187).

1 Stibyal - Diamidine - Néostibosane - Pentastib (Obs. 192).

1 Pentastib - Stibyal - Diamidine (Obs. 195).

Nous relevons sur 11 cas :

1 traitement en cours (Obs. 187).

10 guérisons :

6 guérisons avec incidents (dont 3 caractérisés).

4 guérisons sans incidents.

Nous avons relevé comme incidents :

1°) 3 CAS DE STIBIO-INTOXICATION :

2 graves suivis de décès (Obs. 135 et 142).

1 léger suivi de guérison (Obs. 170).

Deux de ces incidents sont imputables au néostibosane (Obs. 135 et 170).

Le dernier (Obs. 142) est imputable à la fouadine.

Ce qui représente un pourcentage de stibio-intoxication de 4 %.

2° 18 CAS D'INTOLÉRANCE (dont 7 caractérisés).

Ce qui représente un pourcentage d'intolérance caractérisée de 10 %.

Nous pouvons classer ces cas d'intolérance en :

a) *Dans un premier groupe*, nous relevons des incidents isolés.

Eruptions cutanées :

banales (Obs. 133);

à type de pemphigus (Obs. 190).

Incidents isolés :

Immédiats, rappelant plus ou moins les crises nitritôides et survenant avec la voie veineuse : (Obs. 153, 158, 172, 177).

Semi-tardifs, survenant le plus souvent avec la voie intramusculaire, pouvant revêtir le type précédent, mais avec prédominance de diarrhée et de vomissements : (Obs. 141, 166 = Voie musculaire; obs. 183 = voie veineuse) où peuvent s'associer des éruptions cutanées (obs. 166).

b) *Dans un deuxième groupe*, nous relevons des cas de stibio-intolérance caractérisée, à répétition, rendant délicat le traitement et de ce fait ayant déterminé dans 4 cas (Obs. 146, 167, 169, 192) sur 5 (5^{me} cas = Obs. 195), une stibio-résistance secondaire.

c) *Dans un troisième groupe*, nous relevons deux cas mortels qui paraissent être le fait de l'intolérance stibiée :

Obs. 160. Mort en hyperthermie.

Obs. 181. Mort en hyperthermie avec convulsions.

d) *Enfin, dans un dernier groupe*, nous pouvons rapprocher de l'intolérance, deux cas traités par la diamidine et suivis, l'un de prurigo, l'autre d'une éruption scarlatiniforme avec sudations abondantes.

Ces cas d'intolérance peuvent être imputés :

9 au pentastib :

4 incidents (Obs. 172, 177, 183, 190).

5 intolérances caractérisées (Obs. 167, 169, 192 et 195) dont 1 décès (Obs. 181).

6 au néostibosane :

3 incidents (Obs. 141, 158, 166).

3 intolérances caractérisées (Obs. 169, 192) dont 1 décès (Obs. 160).

3 à l'uréastibamine :

2 incidents (Obs. 133, 153).

1 intolérance caractérisée (Obs. 146).

2 au stibyal :

(nettement caractérisées : Obs. 192, 195).

Aucun incident n'est imputable à la fouadine.

Deux éruptions, signalées plus haut, sont imputables à la diamidine :

(Obs. 196 et 197).

3°) 17 CAS DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT (GUÉRISONS SURVENUES APRÈS UN AN) QUI SE RÉPARTISSENT AINSI :

7 guérisons après un an (Obs. 140, 155, 165, 167, 169, 177, 186).

4 guérisons après 14 mois (Obs. 141, 146, 184, 191).

4 guérisons après 18 mois (Obs. 143, 149, 182, 192).

1 guérison après 2 ans, avec rechute (Obs. 132).

1 cas non guéri, après 18 mois de traitement (Obs. 187).

Si nous ne considérons que les guérisons survenues au delà de 18 mois, ce qui représente 6 cas avec résistance caractérisée au traitement, *nous aurons un pourcentage de 9 %.*

Ces cas de résistance peuvent être imputés :

7 au néostibosane :

(dont 3 caractérisées : Obs. 132, 149, 192).

Obs. 132, 141, 149, 155, 169, 177, 192.

1 à l'uréastibamine :

(caractérisée : Obs. 143).

8 au pentastib :

(dont 2 caractérisées : Obs. 182, 187).

Obs. 165, 167, 177, 182, 184, 186, 187, 191.

3 au stibyal :

(dont 2 caractérisées : Obs. 143, 192).

Obs. 140, 143, 192.

2 à la fouadine :

(dont 1 caractérisée : Obs. 143).

Obs. 143, 146.

2 à la diamidine :

(dont 1 caractérisée : Obs. 187).

Obs. 187, 191.

Mais il faut souligner que ces 2 derniers cas ont été traités tardivement par la diamidine. Ce sont donc, en définitive, des cas plus stibio-résistants que diamidino-résistants.

CONCLUSIONS

Le traitement du kala-azar a donc évolué depuis ces dernières années. Cette évolution vers une thérapeutique nouvelle a été, en partie, déterminée par les circonstances actuelles. Privé de médicaments habituels, le thérapeute, comme les autres, doit trouver des produits de remplacement.

Les résultats que nous apportons sont des plus satisfaisants. Des deux nouveaux composés, adaptés à l'usage humain par notre maître, M. le Professeur Giraud :

Le pentastib paraît vraiment aussi efficace que le néostibosane ; un peu plus toxique, il provoque, peut-être aussi plus fréquemment que ce dernier, des accidents d'intolérance.

La diamidine nous paraît riche de promesses.

Notre statistique montre, qu'avec la médication stibiée, nous avons encore actuellement 14,5 % de décès à déplorer. Or, justement, sur 9 cas mortels, 4 — près de la moitié — semblent relever de l'intoxication ou de l'intolérance stibiées. De pareils accidents ne sont pas à craindre avec la *diamidine*. Celle-ci est, en effet, dépourvue d'antimoine. Dénuee de toxicité aux doses thérapeutiques, elle n'a jamais, non plus, déterminé d'intolérance grave.

Son efficacité paraît remarquable. Les guérisons obtenues se sont produites au bout de 3 à 5 mois de traitement et représentent 100 % de succès.

Il faut, enfin, souligner son extrême maniabilité et la simplicité de son administration par voie intra-musculaire — chose appréciable chez les enfants.

On peut donc espérer, et l'avenir le démontrera sans doute, que ce produit soit appelé à prendre une place de premier plan dans l'arsenal anti-leishmanien. Souhaitons, qu'en raison des multiples avantages que nous venons d'énumérer, nous voyions, avec son utilisation, diminuer d'une façon importante la mortalité du kala-azar.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse,
P. GIRAUD

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
Lucien CORNIL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 29 Avril 1942
Le Recteur : Pierre MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie antérieure à 1935, consulter les thèses des :

D^r MARIE COULANGE. — Montpellier 1931.

D^r JOSEPH E. D. HAÏM. — Marseille, 1934.

ANNEE 1935

P. AUGIER et FAURE-BRAC. — Action de l'Anthiomaline dans la Leishmaniose canine. *Revue de Pathologie comparée*, juin 1935.

L. FERRABOULET et C. HENRI. — Le Kala-Azar. *Revue Médicale française*, octobre 1935.

V. CHORINE et ROUESSE. — A propos d'un cas de Kala-Azar stibio-résistant ; guérison après splénectomie. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1935, pages 382 - 389.

FLYE SAINTE MARIE. — Le Néostibosane, à propos d'un cas de Kala-Azar chez un enfant de 5 ans. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1935 ; pages 183 - 187.

AUGIER et FAURE-BRAC. — Réapparition des lésions cutanées au cours du traitement stibié chez le chien. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1935, pages 1432 - 1434.

PAUL GIRAUD et HAÏM. — Traitement du Kala-Azar par les nouveaux composés antimoniés. *Presse Médicale*, 25 décembre 1935.

HAÏM. — Traitement du Kala-Azar autochtone par les nouveaux composés antimoniés. *Marseille Médical*, 15 et 25 août 1935.

ANNEE 1936

PAUL GIRAUD. — Le Kala-Azar méditerranéen. *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques*, 10 septembre 1936.

FAURE-BRAC. — Le Kala-Azar chez le chien. *Biologie Médicale*, mars 1936

C. E. VOUDOURIS. — L'acidité gastrique dans le Kala-Azar infantile ; ses modifications au cours du traitement. *Revue Française de Pédiatrie*, 1936, pages 96 - 101.

JEAN PIÉRI. — Traitement du Kala-Azar. *Rapport au Congrès de l'avancement des Sciences*, Marseille, juillet 1936.

P. TIMPANO. — Les injections intra-veineuses d'Adrénaline (méthode d'Ascoli) dans le Kala-Azar. *Policlinico*, 9 novembre 1936.

R. MARTIN et A. DELAUNAY. — Traitement Moderne du Kala-Azar. *Bulletin Général de Thérapeutique*, 1936, pages 337 - 338.

ANNEE 1937

LE HULUDUT. — L'Anthiomaline ; son emploi aux Indes. *Revue de Médecine et d'Hygiène Tropicales*, mars, avril 1937.

E. MOURRUT et E. ROUVIÈRE. — A propos d'un cas de Kala-Azar autochtone chez l'adulte dans la région de Béziers ; traitement par l'Anthiomaline. *Montpellier Médical*, avril 1937.

A. RAVINA. — Les injections intra-veineuses d'Adrénaline. *Presse Médicale*, 13 janvier 1937.

ANNEE 1938

L. PIGOURY. — Lésions cutanées au cours du traitement antimonié, comme manifestation de stibio-intoxication dans la Leishmaniose canine. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1938, pages 105 - 108.

R. POINSO et DE COUGNY. — A propos d'un cas de Kala-Azar autochtone chez l'adulte ; diagnostic sérologique ; traitement antimonié. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 14 février 1938.

E. BENHAMOU. — Le Kala-Azar. *Presse Médicale*, 18 mai 1938.

A. LEMIERRE, A. LAPORTE et R. ISRAËL. — A propos d'un cas de Kala-Azar. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 juillet 1938.

P. GIRAUD et R. POINSO. — Le Kala-Azar de l'enfant et de l'adulte. *Marseille Médical*, 5 et 15 juillet 1938.

JEAN PIÉRI. — Traitement du Kala-Azar de l'adulte. *Revue Médicale de France*, 1938, n° 4.

LAUNOY. — Sur la vitesse d'élimination hors du courant sanguin, de l'antimoine injecté par voie veineuse, sous forme de para-amino-phenylstibinate de méthyl-glucamine, à des lapins normaux. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, séance du 11 mai 1938, p. 411, vol. 31.

- L. PANISSET et E. GRASSET. — Etude expérimentale sur la toxicité de l'amino-phénylstibinate de méthyl-glucamine. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1938, pages 932 - 936.

ANNEE 1939

- D'OELSnitz. — Le traitement d'attaque du Kala-Azar. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 6 mars 1939.
- II. HASCHER. — Le Kala-Azar. *Strasbourg Médical*, 15 et 25 avril, 5, 15 et 25 mai 1939.
- J. OLMER, L. MONTAGNIER et C. MINGARDON. — Le Kala-Azar, étude basée sur deux nouveaux cas, chez l'adulte, traités par le néostibosane et le stibyal. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 mai 1939.
- H. VIOLLE et JEAN PIÉRI. — Les maladies méditerranéennes. Vigot, éditeurs, 1939.
- J. GABRIEL LAVALETTE. — Le stibio-thiopropanol-sulfonate de sodium en thérapeutique. *Thèse de Marseille*, 1939.
- E. D. BISQUERRA. — Traitement du Kala-Azar. *Thèse d'Alger*, 1939.
- BONDET, BARNAY et J. BARMES. — A propos d'un cas de Kala-Azar infantile diagnostiqué par la ponction de la rate; guérison par l'uréastibamine. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, juin 1939, pages 352 - 358.
- S. ADLER et TCHESNOMORETZ. — Action du 4:4' diamidino-stilbène sur *Leishmania Donovanii* chez le Hamster de Syrie « *Cricetus auratus* ». *Annals of Tropical Medicine*, décembre 1939, pages 313 - 322.
- A. R. D. ADAMS et W. YORKE. — Chimiothérapie; un cas de Kala-Azar hindou traité par le 4:4' diamidino-stilbène. *Annals of Tropical Médecine*, décembre 1939, pages 323 - 326.

ANNEE 1940

- LAUNOY et LAGODSKY. — A propos de quelques diamidines; essais dans le traitement de la trypanosomiase de la souris. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1940, tome XXXIII.

ANNEE 1942

- GIRAUD, BERNARD et REVOL. — Le traitement du Kala-Azar par un produit non stibié, le diamidino-diphénoxy-pentane. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 6 février 1942.
- GIRAUD. — Le traitement actuel du Kala-Azar. *Communication faite à la Société de Médecine de Marseille*, séance du 25 mars 1942.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Table des Matières

INTRODUCTION	9
--------------------	---

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE	13
---------------------------------------	----

CHAPITRE II

L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE	19
Prophylaxie	19
Les produits stibiés	20
Elimination des composés stibiés	29
Notion de « Capacité antimoniée »	32
Toxicité des composés stibiés	35
Mode d'action des composés stibiés	38
Les produits non stibiés : la Diamidine	39
Le traitement adjuvant	44

CHAPITRE III

EVOLUTION DU KALA-AZAR TRAITÉ	47
Evolution habituelle	47
Les incidents du traitement	51
Les causes d'échec	56

CHAPITRE IV

CONDUITE GÉNÉRALE DU TRAITEMENT	59
Conduite d'une cure normale	59
Conduite d'une cure d'un cas compliqué	62

CHAPITRE V

EXPÉRIMENTATION THÉRAPEUTIQUE	67
Observations résumées	67
Tableau synoptique	100
Etude statistique	106

CONCLUSIONS	113
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	115
---------------------	-----

